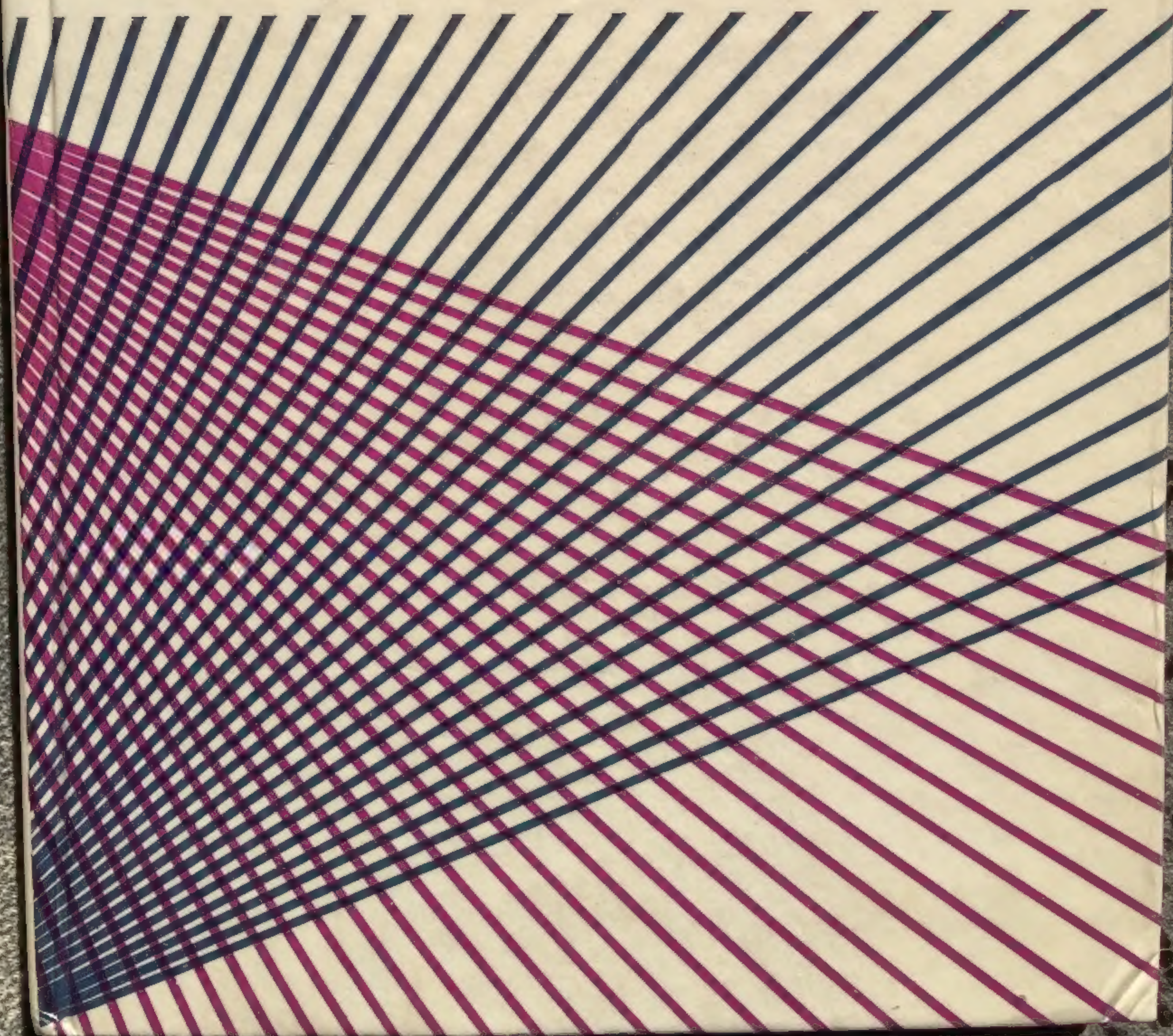


П.П. САКСОНОВ В.С. ШАШКОВ П.В. СЕРГЕЕВ

# **РАДИАЦИОННАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**





Try  
No

18.6.7



Глубоко уважаемому  
Льву Беннатиновичу  
или другому какому-  
либо

18.6.76.

П. Савицкий  
Шанин

50  
6



Зубкозвасамочу  
Льву Бенкатиновичу  
на добрую память

~~Владимир~~

18.6.76.

Владимир

50  
6



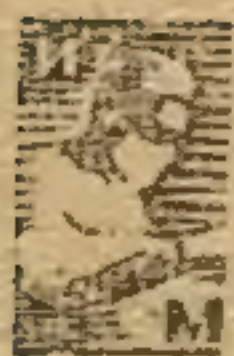
РАДИО



П. П. САКСОНОВ, В. С. ШАШКОВ, П. В. СЕРГЕЕВ

# РАДИАЦИОННАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

---



Москва • «Медицина» • 1976



**Радиационная фармакология.** П. П. Саксонов, В. С. Шашков, П. В. Сергеев. М. «Медицина», 1976, 256 с. с илл.

Монография посвящена реактивности облученного организма к химическим (лекарственным) веществам и влиянию последних на биологическое действие ионизирующей радиации. То и другое имеет непосредственное отношение к экспериментальной фармакотерапии и профилактике радиационных поражений — одной из актуальных проблем радиобиологии и радиационной медицины. В монографии приводятся данные по фармакологии наиболее эффективных радиопротекторов, обсуждается связь структуры и действия. Дается анализ фармакологических реакций и роли этих реакций в механизме специфического действия радиопротекторов. Рассматриваются общие требования к радиопротекторам. Намечаются новые пути подхода к преодолению ряда трудностей, возникших на пути практического использования радиозащитных средств. Представлены экспериментальные материалы по биологической защите с помощью адаптогенов. Обсуждаются экспериментальные данные по комбинированному способу защиты (экранирование отдельных участков тела с применением радиопротекторов). Приведены общие принципы комплексной терапии острой лучевой болезни. Дается сравнительная характеристика острой лучевой болезни у разных видов лабораторных животных. Предлагаемая монография представляет интерес для специалистов — радиобиологов, фармакологов, патофизиологов, клиницистов, химиков-синтетиков, а также может служить пособием для студентов медиков и биологов.

Книга содержит 6 рис., 56 таблиц; библиография 455 названий.

С 50700—145  
039(01)—76 277—76

© — Издательство «Медицина» Москва 1976



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Введение . . . . .	5
Глава I. Биологическое действие проникающей радиации	10
Глава II. Фармако-химическая защита от ионизирующих излучений . . . . .	39
Глава III. Биологическая защита от радиационного поражения	65
Глава IV. Комбинированная защита с помощью физических и химических методов . . . . .	71
Глава V. Фармакология радиозащитных средств . . . . .	77
Глава VI. Реактивность облученного организма к лекарственным веществам . . . . .	180
Глава VII. Терапия лучевой болезни . . . . .	214
Заключение . . . . .	217
Приложения . . . . .	218
Литература . . . . .	230

*Саксонов Павел Петрович, Шашков Виктор Степанович,  
Сергеев Павел Васильевич*

### РАДИАЦИОННАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Редактор *А. А. Пыхтина*  
Художественный редактор *В. Григорьевская.* Корректор *Н. П. Фокина.*  
Техн. редактор *Н. А. Пошкребнева.* Переплет художника *В. Германа.*

Сдано в набор 13 октября 1975 г. Подписано к печати 3 марта 1976 г.  
Формат бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. 8,0 печ. л. (условных 13,44 л.) 14,25 уч.-изд. л.  
Бум. тип. № 2. Тираж 5000 экз. Т03812 МН-79 Цена 1 р. 61 к.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8  
Заказ 9205. Типография изд-ва «Звезда», г. Пермь, ул. Дружбы, 34.



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема реактивности облученного организма имеет исключительно важное научное и практическое значение не только для радиобиологии и радиационной медицины, но и для медицинской науки в целом.

Как у нас в стране, так и за рубежом совершенно отсутствуют работы обобщающего характера по радиационной фармакологии, прежде всего исследования, касающиеся фармакологической характеристики радиопротекторов и особенно изменения реактивности облученного организма по отношению к химическим (лекарственным) веществам. С одной стороны, такого рода экспериментальные данные позволят глубже проникнуть в интимную сущность самого патологического процесса, а с другой — они будут способствовать разработке рациональных (научно обоснованных) лечебно-профилактических мероприятий.

Это обстоятельство побудило нас к попытке собрать воедино и проанализировать экспериментальные данные по указанному вопросу, полученные нами и нашими сотрудниками, а также другими исследователями.



Мы полагаем, что настоящая монография в какой-то мере может восполнить существующий пробел в литературе по затрагиваемым в ней вопросам.

В силу ряда причин и особенно отсутствия качественной публикации по радиационной фармакологии для написания данной работы нами была избрана сложившаяся в литературе традиционная форма очерков, позволяющая ограничиться освещением отдельных вопросов сложной проблемы.

Вполне естественно, что нельзя рассчитывать, чтобы этот первый опыт по обобщению данных в области радиационной фармакологии во всех отношениях был удачным. Есть, очевидно, и отдельные недочеты. Более того, ряд положений, высказываемых нами, носит дискуссионный характер. Однако мы надеемся, что наш скромный труд может оказаться полезным не только для ученых, работающих в области радиационной фармакологии, но и для более широкого круга специалистов — радиобиологов, фармакологов, патофизиологов и др.

Авторы с благодарностью примут критические замечания и пожелания по вопросам, затронутым на страницах этой книги.

Радиационная фармакология  
Термин  
мнению, в  
своего су  
фармакол  
1963), «п  
«патологи  
1941, 194  
(Н. В. Л.  
(П. П. С.  
1971).  
Радиационная фармакология и достиже  
и достиж  
кологии, к  
веществ н  
ционных  
ческих ве  
воздействи  
возможнос  
ция облуч  
веществ м  
ганизма з  
кое вещес  
Имею  
ментальн  
однознач  
менения  
процессах  
но обосо



Радиационная фармакология является составной частью радиобиологии и радиационной медицины.

Термин «радиационная фармакология», по нашему мнению, в такой же мере имеет законное основание для своего существования, как, например, «клиническая фармакология» (Г. А. Петровский, 1956; Е. Б. Вотчал, 1963), «психофармакология» (В. В. Закусов, 1953), «патологическая фармакология» (М. П. Николаев, 1941, 1948), «фармакология патологических процессов» (Н. В. Лазарев, 1951), «космическая фармакология» (П. П. Саксонов и др., 1968; П. В. Васильев и др., 1971).

Радиационная фармакология, опираясь на данные и достижения классической экспериментальной фармакологии, изучает действие тех или иных лекарственных веществ на организм животного и человека при радиационных поражениях, а также влияние фармакологических веществ на реакции организма на последующее воздействие ионизирующей радиации. Не исключена возможность, что при радиационных поражениях реакция облученного организма на введение лекарственных веществ может значительно отличаться от реакции организма здорового животного на то же самое химическое вещество.

Имеющиеся в литературе многочисленные экспериментальные и клинические данные позволяют сделать однозначный вывод о том, что для рационального применения лекарств при тех или других патологических процессах необходимо иметь точную экспериментально обоснованную характеристику их действия при данном заболевании. Сведения о фармакологическом дей-



ствии лекарственных препаратов, полученные в экспериментах на здоровых животных, неполны, односторонни и их рискованно безоговорочно переносить на организм больного человека. Вот почему великий русский физиолог И. П. Павлов и основоположник советской фармакологии Н. П. Кравков неоднократно подчеркивали необходимость изучения лекарственных средств не только на здоровых, но и на больных животных, у которых преднамеренно экспериментатором вызываются те или иные заболевания, свойственные человеку.

И. П. Павлов в одном из своих докладов говорил: «В обоюдных интересах экспериментаторов, как и врачей, фармакология должна пополниться элементами экспериментальной терапии. Имея дело не только со здоровыми, но и с больными животными, применяя те или другие лекарства и не только отмечая их действие вообще, но и преследуя как цель излечение больного животного, фармаколог путем анализа для себя расширит и углубит изучение реакций организма..., а для врача уяснит настоящее значение и истинный механизм действия терапевтического агента... Лишь при указанном выше слиянии фармакологии с экспериментальной терапией по всей справедливости рассеются многие терапевтические миражи; с другой стороны, исключится печальная возможность неправильного забраковывания многих средств только потому, что фармакологический анализ в своих опытах над здоровыми животными или не коснулся еще надлежащих пунктов исследования, или совсем не мог с ними встретиться, имея дело только со здоровыми животными»<sup>1</sup>.

Н. П. Кравков считал, что «идеалом фармакологического эксперимента является изучение действия лекарств на организм животных, у которых можно было бы вызывать целый симптомокомплекс той или другой болезни, наблюдаемый на человеке»<sup>2</sup>.

И. П. Павлов и Н. П. Кравков не только четко сформулировали основные положения экспериментальной терапии, но и первыми приступили к систематическому изучению действия лекарственных веществ при различных патологических процессах.

<sup>1</sup> Павлов И. П. Полн. собр. соч. Изд. 2-е. Т. II, кн. 2. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1951, с. 277.

<sup>2</sup> Кравков Н. П. Основы фармакологии. Ч. I. Пг., 1917, с. 66



Идеи И. П. Павлова и Н. П. Кравкова в области экспериментальной терапии успешно разрабатывались и продолжают разрабатываться многими советскими фармакологами.

В наше время нет нужды доказывать необходимость систематических и широких исследований в области экспериментальной терапии, так как и фармакологам, и клиницистам хорошо известно, что без такого рода исследований немыслима рациональная профилактика и терапия тех или других заболеваний. «Если условия действия ядов на организм крайне сложны при нормальном его состоянии, то можно себе представить, до какой степени эти условия еще более усложняются при различных его патологических состояниях»<sup>1</sup>.

Совершенно прав В. В. Закусов (1948), говоря о том, что рациональная терапия может быть построена только на основе точных знаний механизма действия лекарственных препаратов как на нормальный, так и на поврежденный организм, поскольку, по выражению Н. В. Вершинина (1952), одно и то же фармакологическое средство, применяемое при различном состоянии организма, может быть лекарством и ядом.

Исследования реактивности облученного организма в отношении лекарств очень важны не только для обоснованного их применения, но и для более глубокого понимания патогенеза лучевой болезни. «Химические вещества,— писал И. П. Павлов,—представляют собой тончайшие аналитические методы физиологии.., при помощи химических агентов делят, изолируют то, что нельзя разделить никакими другими инструментами»<sup>1</sup>.

Хорошо известно, что И. П. Павлов и его ученики широко использовали химические (лекарственные) вещества для решения различных вопросов физиологии (С. В. Аничков, М. А. Гребенникова, 1951; К. М. Коваленко, А. И. Кузнецова, 1951).

Следует подчеркнуть, что экспериментальные исследования по профилактике и терапии патологических процессов вообще, а радиационных поражений в особенности сопряжены с большими трудностями и требуют постановки самых разнообразных опытов. На основании результатов, полученных в эксперименте, дела-

<sup>1</sup> Павлов И. П. Полн. собр. тр. Изд. 1-е. Т. II. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1946, с. 318.



ются весьма важные выводы и рекомендации практического характера. Вот почему в такого рода наблюдениях даже незначительные методические погрешности совершенно недопустимы.

До сих пор дискуссионным является вопрос о том, каких животных лучше всего использовать в экспериментах по изысканию противолучевых средств. Некоторые авторы считают, что наблюдения такого рода следует проводить на обезьянах или, в крайнем случае, на собаках, так как эти животные филогенетически ближе всего стоят к человеку. В принципе это требование правильное. Однако экспериментировать исключительно на собаках (не говоря уже об обезьянах) практически невозможно даже и по чисто материальным соображениям. Нередко средство, хорошо зарекомендовавшее себя в опытах на животных, оказывается неэффективным при проверке в клинике. Тогда приходится возобновлять экспериментальный поиск. Все это требует невероятно большого количества животных.

В качестве иллюстрации можно привести следующие примеры. В 1961 г. в исследовательских лабораториях химико-фармацевтических фирм США работало 7200 исследователей, на научные изыскания было израсходовано более 200 млн. долларов. Через эти лаборатории ежегодно «проходило» до 100 тыс. веществ, из которых лекарственным стало 41 вещество, однако новых из них было и того меньше — всего 5. Было подсчитано, что на поиск и изучение одного лекарства уходит 260 лет работы (условно на одного сотрудника) и 7,3 млн. долларов (Schrauffstatter, 1962).

Из приведенного примера видно, что ни одно даже самое крупное научно-исследовательское учреждение не в состоянии было бы обеспечить и содержать тысячи собак. Кроме того, как будет отмечено ниже, модель лучевой болезни у всех лабораторных животных в качественном отношении более или менее однотипна. И, наконец, различия в действии лекарственных веществ на человека и животных не могут быть объяснены одними только филогенетическими особенностями. Поэтому правильно и рационально проводить первичный отбор радиозащитных средств на мелких лабораторных животных — мышах, крысах или хомячках. В случае положительных результатов, которые могут иметь важное значение для медицинской практики, их



необходимо проверить в опытах на собаках или на свиньях. Делать заключение и далеко идущие выводы об эффективности противолучевых средств и рекомендовать их применять на людях на основании результатов опытов, проведенных только лишь на мышах, совершенно недопустимо.

При отборе лекарственных веществ большое значение имеют вид, пол и возраст животных. Крайне желательно проводить исследования на самцах среднего возраста (половозрелых, но не старых), а лучше всего на животных чистых линий (мыши, крысы).

В порядке первичного отбора (скрининга) было испытано большое количество различных химических веществ с предполагаемыми противолучевыми свойствами. К сожалению, только очень ограниченное число препаратов изучалось при этом в аспекте особенностей их фармакодинамики при радиационной патологии.

К настоящему времени сделаны лишь первые шаги в научной разработке проблем радиационной фармакологии, вопросы которой по-прежнему остаются актуальными и настоятельно требуют дальнейших систематических и углубленных исследований.



## ГЛАВА I

### БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОНИКАЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Ионизирующие излучения, непрерывно возникая в природе, создают определенный естественный источник излучения, или, иначе говоря, природный радиоактивный фон. Последний складывается из внешних и внутренних источников излучения. Важным природным внешним источником ядерного излучения являются космические лучи, приходящие на Землю из мирового пространства. Основным внутренним источником являются радиоактивные изотопы, в частности  $^{40}\text{K}$  и  $^{14}\text{C}$ . Доза природного (фонового или естественного) излучения, получаемая человеком в год, составляет примерно 0,14—0,7 бэр, а в отдельных местах земного шара и больше (А. И. Бурназян, 1968; А. В. Лебединский, 1957; В. Бонд и др., 1971).

Следовательно, все живые существа — микроорганизмы, растения, животные и люди — постоянно испытывают воздействие ионизирующей радиации. Поэтому биологическое действие проникающей радиации в пределах естественного радиоактивного фона не является каким-то новым или необычным раздражителем для биологических объектов, в том числе и для организма человека, поскольку жизнь на Земле возникла и развивалась в условиях радиоактивного фона.

Ионизирующие излучения в медицине (диагностические и лечебные процедуры), производственные облучения, облучения в процессе проведения некоторых работ и другие представляют собой искусственные источники излучений. Человек может подвергнуться их воздействию в дозе, равной или значительно превышающей фоновую.

Наиболее реальную опасность представляют облучения, которые могут возникнуть при чрезвычайных обстоятельствах, таких, как применение противником



ядерного оружия, крупная авария ядерной установки и т. д.

Биологическая активность ионизирующей радиации была обнаружена вскоре же после открытия Вильгельмом Конрадом Рентгеном X-лучей, названных впоследствии лучами Рентгена, при клиническом использовании рентгеновых лучей и излучения радия.

Симптомокомплекс, выявляемый при воздействии рентгеновых лучей, а также некоторые экспериментальные данные о поражающем действии излучений явились стимулом для углубленного изучения действия ионизирующей радиации на живые организмы. Так возникла новая отрасль знаний — радиобиология. В нашей стране зачинателями в этой области науки явились И. Р. Тарханов, М. Н. Жуковский, Е. С. Лондон, С. В. Гольдберг, Л. М. Горовиц-Власова, А. И. Поспелов, П. П. Лампсаков, Н. Н. Исаченко, В. И. Зарубин, М. И. Карлин, П. Г. Мезерницкий, Л. Л. Окинчиц, С. Г. Зарецкий, А. В. Репреев и многие другие. Их работы сыграли большую роль в зарождении и становлении радиобиологии как науки.

Достаточно сказать, что профессор кафедры физиологии Военно-медицинской академии И. Р. Тарханов (1896) буквально спустя несколько месяцев после открытия рентгеновых лучей впервые в мире изучил в опытах на лягушках их влияние на центральную нервную систему. Уже к 30-м годам нашего столетия было достаточно хорошо известно повреждающее действие ионизирующей радиации.

### **Первичные физико-химические и биологические процессы лучевой болезни**

Еще не так давно поражения ионизирующей радиацией представляли собой таинственное явление, природа которого была неизвестна. Успехи современной науки и прежде всего физики и химии позволили во многом раскрыть загадку поражения ионизирующими излучениями. Конечно, и в настоящее время еще далеко не полностью расшифрована природа биологического действия проникающей радиации. Хорошо известно, что поглощенная энергия радиации преобразуется в организме в энергию целого ряда химических реакций. Однако первичные биофизические процессы, происходя-



щие в клетках, тканях и организме в целом, еще недостаточно исследованы и, к сожалению, пока не поддаются прямому экспериментальному изучению. Имеется много теорий и гипотез о первичных механизмах биологического действия проникающей радиации, однако единой научно обоснованной теории пока еще нет.

Патогенез же лучевой болезни довольно полно изучен как в эксперименте на животных, так и в клинике на людях.

Несмотря на то что жизнь возникла и развивалась на фоне ионизирующей радиации, до сих пор в организме животных и человека не найдено специализированных рецепторов и анализаторов для нее. Ионизирующая радиация в дозах, превышающих естественный фон, является неадекватным для организма раздражителем. Отсутствием специализированных рецепторов и анализаторов, по-видимому, и следует объяснить то обстоятельство, что в первые минуты внешнего облучения даже при большой мощности дозы многие животные и человек не ощущают это воздействие.

Благодаря успехам радиационной химии, физики и биологии мы знаем, что всем видам излучений (рентгеновы и гамма-лучи, альфа- и бета-частицы, нейтроны, космические лучи) присуще одно общее свойство: все они вызывают в любом веществе, с которым взаимодействуют, образование электрически заряженных частиц — ионов. Отсюда и его название — ионизирующее излучение.

Ткани нашего тела способны поглощать энергию радиации, которая преобразуется в организме в энергию химических реакций или тепло. В тканях человеческого организма содержится в среднем около 65% воды, а в плазме крови — до 95%. Следовательно, большая часть энергии излучения поглощается водой, а меньшая — растворенными в ней веществами.

Под воздействием излучения электроны выбиваются из электронных оболочек атомов, в результате чего образуются пары ионов. Каждая пара ионов состоит из освобожденного электрона (отрицательный ион) и остатка положительно заряженного атома (положительный ион).

При облучении, кроме ионизации, имеет место и другой процесс — возбуждение атома. При этом процессе электроны не выбиваются из электронной оболоч-



ки. Такой возбужденный атом обладает большей энергией, чем в исходном состоянии. Возбужденный атом стремится отдать полученную энергию и перейти в первоначальное состояние. Возбужденные атомы обладают высокой химической активностью.

Ионизация и возбуждение атома или молекулы облученного вещества представляют собой важнейшие первичные физические процессы, обуславливающие пусковой механизм биологического действия излучений.

Эти первичные физические процессы (ионизация и возбуждение атомов и молекул) могут оказывать непосредственное воздействие на жизненно важные функции организма или же косвенное — посредством образующихся в среде под влиянием радиации токсических промежуточных продуктов.

Продукты радиолиза воды, которые в химическом отношении очень активны, могут вступать в реакцию с белковыми и другими молекулами. В результате образуются новые химические соединения, не свойственные нормальному здоровому организму.

Все это приводит к нарушению сложных биохимических процессов и жизнедеятельности клеток и тканей.

Ионизирующая радиация при определенных дозах и при определенной интенсивности (или мощности дозы) оказывает повреждающее действие на живые существа растительного и животного мира.

Для лучевой болезни человека и животных характерно поражение клеток радиочувствительных тканей, особенно кроветворной, наличие в крови и межтканевой жидкости различных токсических продуктов, нарушение регулирующей функции центральной нервной системы. Все это, по-видимому, обуславливает глубокое нарушение обмена веществ и в первую очередь нуклеопротеидов. В клетках водородные связи в молекуле ДНК разрываются, а отдельные компоненты ее окисляются. При этом нарушается и извращается рост и особенно деление клеток (Н. П. Бочков, 1969).

Наряду с отмечающейся деполимеризацией нуклеопротеидов происходит уменьшение содержания в клетках РНК и особенно ДНК. Указанные изменения, видимо, связаны как с увеличенным расходом, так и замедленным их синтезом.

Разобранный выше характер действия ионизирующей радиации на сложные биомакромолекулы показан



в опытах *in vitro* и в тканевых культурах. В живом же организме на лучевое воздействие отвечают не отдельные молекулы или клетка, а организм в целом (А. К. Гуськова, Г. Д. Байсоголов, 1971).

Уместно подчеркнуть, что радиационное поражение, наблюдаемое у высших животных и человека, нельзя безоговорочно отождествлять с радиационными поражениями у низших животных, а тем более у одноклеточных организмов.

Говоря о радиационных поражениях различных биологических объектов, следует иметь в виду то обстоятельство, что одноклеточные организмы гибнут от воздействия ионизирующей радиации вследствие необратимого повреждения самой клетки (денатурация белка), а высокоорганизованные — не от необратимого повреждения или гибели всех клеток, составляющих ткани и органы животного, а от нарушения каких-то условий их жизнедеятельности. Как известно, клетки многих тканей или органов при облучении даже при смертельных дозах не являются необратимо поврежденными. Клетки, взятые из органов млекопитающего животного, вскоре после его гибели от смертельной дозы рентгеновского облучения, способны жить на искусственной среде неограниченно долгое время.

Между гибелью отдельной клетки или группы клеток и смертью животного в результате облучения существует значительный интервал. Число факторов, влияющих на радиочувствительность и поражаемость животного, гораздо больше числа факторов, влияющих на поражаемость отдельной клетки (П. П. Саксонов и др., 1968). Известно, что животные, впадающие зимой в спячку (летучие мыши, совы, хомяки, сурки и др.), подвергнутые рентгенооблучению в состоянии спячки при абсолютно смертельной дозе, продолжают спать в течение недель и месяцев, не обнаруживая признаков заболевания, и если их не лечить, то они погибнут от лучевой болезни через 2—3 нед после пробуждения.

Подобного рода факты открывают определенные перспективы для поисков эффективных средств и методов терапии и профилактики лучевой болезни. В самом деле, ведь здесь идет речь не об «оживлении» погибших клеток, а только о создании надлежащих условий для продолжения их существования в целостном организме.



Энергетические расчеты и сопоставления с молекулярными превращениями, а также экспериментальные данные, полученные на облученных моделях, значительно приблизили нас к пониманию механизмов реализации действия радиации в живом организме.

Правда, и сейчас еще многие явления в биологическом действии проникающей радиации остаются не совсем ясными и трудно поддаются объяснению. Одним из таких вопросов является несоответствие между малой поглощенной энергией радиации и значительным эффектом облучения.

Как уже отмечалось выше, в результате взаимодействия излучения с тканями происходят ионизация и возбуждение молекул. Число их сравнительно невелико. В самом деле,  $LD_{50}$  (смертельная доза, вызывающая гибель в 50% случаев) для человека составляет около 450—500 Р. При облучении указанной дозой в каждом грамме ткани, содержащем  $10^{23}$  атомов, образуется  $10^{15}$  пар ионов. Если считать, что наиболее крупные молекулы состоят из 100—1000 атомов, а таких молекул в клетке около 50%, а остальные молекулы содержат около 10 атомов, то количество молекул в 1 г ткани составит около  $10^{21}$ . Если далее предположить, что ионизация молекул всех размеров происходит равномерно, то оказывается, что ионизируется  $10^{15}$  молекул, т. е. 0,0001% — ничтожное число. В то же время есть основания полагать, что для видимого изменения клетки необходимо ионизировать от 1 до 10% содержащихся в ней молекул.

При облучении человека в дозе 500 Р общая поглощенная энергия составит всего только около 75 мкал или 300 Дж, что соответствует энергии, заключенной в чайной ложке теплого чая, или энергии, которая требуется для электрической лампочки в 300 В за 1 с. Такая ничтожно малая энергия, воздействуя на организм в виде ионизирующих излучений, может вызывать смерть человека. Даже при дозе 1000 Р (смертельной для млекопитающих животных) в клетке ионизируется только одна молекула на миллион, а тканям передается ничтожная энергия — 2 мкал/л.

Эти факты свидетельствуют о том, что биологический эффект, вызываемый излучением в целостном организме, вряд ли может быть объяснен лишь первичными физическими изменениями в клетках.



## Сравнительная чувствительность биологических объектов к радиации

Характер и выраженность биологического действия ионизирующей радиации зависят от ряда физических и биологических факторов — вида ионизирующих излучений, дозы и мощности, кратности облучения, площади облучения и ее локализации, реактивности организма и его исходного состояния и др.

Степень чувствительности биологических объектов к ионизирующей радиации колеблется в очень больших пределах. Так, например, смертельная доза для человека равна 400—600 Р, для кролика — 800—1000 Р, а чтобы вызвать гибель простейшего одноклеточного организма, например инфузории (туфельки), нужны дозы в пределах 300 000 — 500 000 Р. Дозы, вызывающие различные биологические реакции, лежат в пределах от 0,1 до 1 000 000 Р. Как правило, наименее чувствительными к действию ионизирующей радиации являются одноклеточные растения, простейшие и бактерии, а наиболее чувствительными — млекопитающие и человек. Правда, имеются исключения, например, один из грибов (*Phycomyces blakes lepanus*) и лизогенные бактерии очень чувствительны к действию лучистой энергии.

Различия в чувствительности к радиации выявляются у особей одного и того же вида. Одни особи более резистентны, другие — менее. У одних, например крыс, облученных при дозе 500 Р, наблюдается лучевая болезнь II и III степени со смертельными исходами, а у других развивается лучевая болезнь только I и II степени с последующим выздоровлением. Разумеется, эти индивидуальные различия при больших дозах облучения нивелируются. Чем меньше доза облучения, тем шире и резче проявляются индивидуальные различия в резистентности к радиации.

К сожалению, современный уровень наших знаний не позволяет дать исчерпывающее объяснение этим различиям в радиочувствительности. Однако имеются некоторые весьма любопытные данные. Так, например, некоторые ученые обнаружили определенный параллелизм между чувствительностью к радиации и устойчивостью к цитанидам. Это наводит на мысль, что при радиации прежде всего поражаются, по-видимому, фер-



менты, содержащие тяжелые металлы — медь и железо (З. Бак и др., 1952).

Заслуживает внимания и тот факт, что мыши и крысы, у которых дыхательный коэффициент повышен, были более устойчивы к радиации, чем животные с нормальным дыхательным коэффициентом (М. Поспишил и др., 1968).

Интересно, что у беспозвоночных животных внутренняя среда очень богата аминокислотами, и эти животные более устойчивы к радиации, чем млекопитающие. А ведь некоторые аминокислоты обладают защитным эффектом (З. Бак, П. Александер, 1963).

Э. Я. Граевский с сотрудниками в экспериментах на животных установили, что чем больше в организме млекопитающих эндогенных сульфгидрильных групп, тем они устойчивее к радиации (Э. Я. Граевский, 1967, 1969).

Различия в радиорезистентности млекопитающих зависят также от физиологического состояния организма, пола, возраста, функционального состояния центральной нервной системы в момент облучения. Известно, что умеренное преобладание возбудительного процесса в центральной нервной системе приводит к повышению устойчивости организма и, наоборот, резкое возбуждение тормозных процессов понижает устойчивость животных к поражающему действию радиации (Б. Г. Волынский, С. Л. Фрейдман и др., 1971). Животные, лишенные гипофиза или надпочечников, или подвергнутые частичной десимпатизации, становятся более чувствительными к радиации.

Большинство экспериментальных данных свидетельствует о том, что самки более устойчивы к радиации, чем самцы. Известно также, что кастрированные самцы мышей и крыс более устойчивы, чем интактные.

Повышенная двигательная активность животного и интенсивность его обменных процессов, как правило, усиливают поражающий эффект облучения. Наоборот, при пониженном обмене радиорезистентность повышается. Однако решающего значения в различии видовой радиочувствительности уровень обмена веществ, по видимому, не имеет. В самом деле, у крыс, мышей, птиц обмен веществ выше, а радиочувствительность ниже, чем у крупных животных. Или, например, основной обмен у морской свинки и у крысы мало отличается, а



в то же время ЛД<sub>50</sub> для морской свинки значительно меньше, чем для крысы. Содержание животных при низкой температуре внешней среды после облучения отягощает течение у них лучевой болезни, а предварительное содержание животных в условиях низкой температуры до облучения, наоборот, оказывает благоприятное действие.

Следовательно, чувствительность организма животных и человека к радиации не является величиной постоянной и неизменной. При определенных условиях она может меняться в ту или другую сторону. Однако приведенные здесь некоторые факты далеко еще не достаточны для удовлетворительного объяснения причин различной индивидуальной чувствительности, обнаруживаемой у животных и человека.

Уместно отметить, что различные клетки в многоклеточном организме обладают неодинаковой радиочувствительностью. Наиболее чувствительны к действию радиации малодифференцированные, молодые и быстро пролиферирующие клетки. На принципе различной чувствительности и построена лучевая терапия рака и других новообразований.

По степени чувствительности к действию ионизирующей радиации, если судить по грубым морфологическим изменениям, на первом месте стоят лимфоидная и миелоидная ткани, а почти на последнем месте — нервная система. Однако исследования, проведенные в основном отечественными учеными с применением совершенных физиологических и электрофизиологических методов, показали, что нервная система оказалась также весьма чувствительной к радиационным воздействиям. Так, например, в рецепторах и волокнах периферической нервной системы структурные изменения обнаруживаются раньше, чем в тканях других органов. Тонкие изменения структуры клеток коры больших полушарий возникают уже через 30 мин после общего облучения смертельными дозами. Кроме того, центральная нервная система, в отличие от тканей других органов, уже в момент облучения получает большой поток измененных и извращенных импульсов от рецепторов облученной периферии. Когда же в самих рецепторах возникают глубокие изменения структуры, то в нервные центры с периферии устремляется патологическая импульсация (М. Н. Ливанов, 1962).

Зависимость  
от величины  
ионизирующего

На агрегацию  
визуального  
ров (о чем ука-  
занный ряд часто  
вид ионизирующего  
кратность (добр-  
Чем больше эф-

щая способность  
частицы и погло-  
вызывают пораже-  
жения, тогда как  
тронов проникает  
человека. Чем ви-  
биологическая эф-

Биологическая  
за единицу. Для  
большую плотность  
носительной био-  
ОБЭ — это отноше-  
сравнивать эффе-

го рода излучения  
логическому объе-  
дозу рентгеновско-  
излучения Со<sub>60</sub>.

тивность быстрых  
и гамма-лучей. Для  
для гамма-лучей

быстрых нейтронов  
и то обстоятельство  
ме наведенную ра-

Большое значе-  
ность дозы). Конеч-  
висит от количест-

больше разовая  
тельный эффект.

1 Рад — единица,  
новой Международной  
щенной дозы не  
= 1 Дж/кг).



## Зависимость биологического действия от величины дозы, ее мощности, вида ионизирующего излучения, кратности облучения и пр.

На характер и выраженность биологического действия внешнего облучения, кроме биологических факторов (о чем упоминалось выше), оказывает влияние целый ряд чисто физических факторов. К ним относятся вид ионизирующих излучений, доза и ее мощность, кратность (дробность) облучения и пр.

Чем больше энергия частиц, тем выше их проникающая способность. Слабо проникающие через кожу бета-частицы и поглощаемые эпидермисом альфа-частицы вызывают поражения, ограниченные местом их приложения, тогда как поток гамма-квантов, протонов и нейтронов проникает через всю толщу тела животного и человека. Чем выше удельная ионизация, тем больше биологическая эффективность.

Биологическая эффективность гамма-лучей принята за единицу. Для других видов излучений, создающих большую плотность ионизации, введен коэффициент относительной биологической эффективности (ОБЭ); ОБЭ — это относительный показатель, позволяющий сравнивать эффективность поглощенных доз различного рода излучений, сообщенных одному и тому же биологическому объекту. За ОБЭ, равную 1, принимают дозу рентгеновского излучения 100—120 кэв или гамма-излучения  $\text{Co}^{60}$ . Относительная биологическая эффективность быстрых нейтронов выше, чем рентгеновых и гамма-лучей. Доза, вызывающая катаракту у людей, для гамма-лучей соответствует 600—1400 рад<sup>1</sup>, а для быстрых нейтронов — 150 рад. Следует иметь в виду и то обстоятельство, что нейтроны вызывают в организме наведенную радиоактивность.

Большое значение имеет доза и интенсивность (мощность дозы). Конечный радиобиологический эффект зависит от количества поглощенной тканями энергии. Чем больше разовая доза, тем быстрее выявляется смертельный эффект.

<sup>1</sup> Рад — единица, временно допускаемая к применению. Согласно новой Международной системе единиц (СИ), рад как единица поглощенной дозы не применяется (1 рад = 0,01 Дж/кг, 100 рад = 1 Дж/кг).



Кривые, характеризующие зависимость между смертностью и дозой, имеют S-образную форму. В пределах  $LD_{50}$  смертность может составлять от 0 почти до 100%.

Механизм развития основных симптомов острой лучевой болезни у млекопитающих различен и зависит от дозы облучения. В случае облучения животных в дозах свыше 5000—10 000 Р ведущим в патогенезе развития смерти является прямое поражение центральной нервной системы. При дозах 15 000 Р и выше наступает смерть под лучом или через несколько часов после облучения.

В диапазоне доз от 1200 до 5000 Р в клинике заболевания и в механизме развития смерти превалирует поражение желудочно-кишечного тракта. При меньших дозах — 100—1000 Р — развивается лучевая болезнь, основное значение в патогенезе которой приобретают нарушения кроветворных органов, геморрагические и инфекционные осложнения. Хотя центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт и система кроветворения поражаются при всех указанных выше дозах облучения, их выраженность и значимость в патогенезе основного клинического синдрома различны. Это дает основание классифицировать лучевую болезнь по ведущим патогенетическим механизмам и клиническому синдрому.

Считается целесообразным выделить лучевую болезнь с первичным поражением центральной нервной системы — церебральная форма, с вторичным поражением — токсическая форма (или костномозговая) и с преимущественными поражениями желудочно-кишечного тракта — кишечная форма.

Следует подчеркнуть, что картина острого радиационного поражения у млекопитающих весьма сходна с лучевой болезнью у людей. Это обстоятельство важно в том отношении, что оно дает в какой-то мере научное обоснование для переноса результатов экспериментальных исследований на человека.

Если мощность дозы (интенсивность) мала, то даже ежедневные облучения в течение всей жизни человека не смогут оказать поражающего эффекта. Следовательно, фактор времени имеет большое значение (Н. Г. Даренская и др., 1974). Чем выше мощность дозы, тем больше биологическая эффективность (табл. 1).

Многократное  
длит к значительн  
радиации (табл.  
тельная доза из  
чении составля  
(50 Р в день)  
1500 Р. Смерте

Смертнос  
ционирован

Доза, Р

1000

1000

1000

1000

1000

1200

1200

1200

1200

1200



Таблица 1

Значение мощности дозы излучения для проявления биологического эффекта (Б. Раевский, 1959)

Доза, Р/ч	Время облучения	СД <sub>50/30</sub> для мышей
4,8	576	2760
6	276	1658
37	31,9	1081
87	11,6	1010
240	3,33	800
896	0,88	785
2530	0,305	779

Многократное прерывистое облучение также приводит к значительному снижению поражающего действия радиации (табл. 2, 3). Так, например, для осла смертельная доза при однократном кратковременном облучении составляет 800 Р, а при прерывистом облучении (50 Р в день) смертельная доза увеличивается до 1500 Р. Смертельная доза для свиньи при однократ-

Таблица 2

Смертность животных при однократном и фракционированном облучении (Б. Раевский, 1959)

Доза, Р	Условия облучения	Процент смертности
1000	Однократное кратковременное	100
1000	10 раз по 100 Р ежедневно	90
1000	10 раз по 100 Р за 16 дней	70
1000	12 раз по 75 Р+2 раза по 50 Р за 18 дней	40
1000	20 раз по 50 Р ежедневно	30
1200	Однократное кратковременное	100
1200	500 Р+700 Р с перерывом в 17 дней	80
1200	500 Р+700 Р с перерывом в 10 дней	73
1200	500 Р+700 Р с перерывом в 15 дней	64



Таблица 3

Смертельные дозы при однократном и фракционированном облучении (Б. Раевский, 1959)

Вид животных	Условия облучения	Средняя суммарная доза, вызывающая гибель 100% животных, Р
Мыши	Однократное кратковременное	800
»	8,8 Р ежедневно	4300
Морские свинки	Однократное кратковременное	400
»	8,8 Р ежедневно	1670
Кролики	Однократное кратковременное	1100
»	8,8 Р ежедневно	8733

ном кратковременном облучении равна 600 Р, а при прерывистом облучении (50 Р в день) смертельная доза возрастает до 8500 Р.

### Восстановительные процессы при радиационных поражениях

Снижение биологической эффективности при фракционированном облучении свидетельствует о том, что организм обладает способностью восстанавливать основную часть пораженных тканей.

Общую теорию повреждения и восстановления предложил Blair (1952). Для иллюстрации процесса восстановления приведем следующие экспериментальные данные.

Одну группу мышей подвергали однократному кратковременному облучению в смертельной дозе,  $LD_{50}$  была равна 518 Р. Вторую, третью и четвертую группы подвергали сначала кратковременному облучению при дозе, равной половине  $LD_{50}$  (260 Р). Затем соответственно через 2, 10 и 20 дней животных этих групп подвергали повторному облучению и определяли, какая общая доза приводит к смерти 50% животных, т. е. определяли  $LD_{50}$  (табл. 4).



Таблица 4

Зависимость  $LD_{50}$  от условий облучения мышей

Группа	Условия облучения	Общая доза, вызывающая гибель 50% животных
1	Однократное - кратковременное	518
2	Двукратное, интервал 2 дня	563
3	» » 10 дней	695
4	» » 20 »	736

Из табл. 4 видно, что если бы не было процесса восстановления, то в каждой из этих групп общая  $LD_{50}$  была бы равна 518 Р, т. е. гибель 50% животных во второй, третьей и четвертой группах должна была наступить при втором облучении в дозе, равной 258 Р (518—260 Р — первое облучение), а не 303, 435 и 476 Р, как иллюстрирует эксперимент.

Этот пример показывает, как протекает процесс восстановления. Судя по четвертой группе, этот процесс почти полностью исключает последствия первого облучения. Вычитая величину дозы излучения при втором облучении, приводящей к 50% смертности (303, 435 и 476 Р), из величины дозы при однократном облучении (518 Р), вызывающем те же последствия, можно найти величину чистого поражения от первого облучения в дозе 260 Р, остающегося после 2, 10 и 20 дней после облучения (табл. 5).

Таблица 5

Интервал, дни	Чистое поражение (остаточное поражение), Р
0	260
2	215
10	83
20	42

На основании подобного рода многочисленных экспериментов было сделано заключение о том, что ско-



рость восстановления оказывается наибольшей после первого облучения, а затем по мере развития восстановления постепенно уменьшается. Blair сделал предположение, что скорость восстановления находится в постоянном процентном отношении к чистому поражению.

Теоретические расчеты почти совпадают с экспериментальными данными. Так, например, чистое поражение в приведенном выше эксперименте за первые двое суток уменьшилось примерно на 45 Р (260—215), т. е. со средней скоростью для первых двух дней на 22,5 Р/день. Однако, согласно приведенному выше положению, восстановление в первый день должно быть несколько выше, чем во второй. Можно ожидать, что в первый день восстановилось действие около 26 Р, что составляет 10% начальной дозы.

При анализе поздних сроков восстановления эта теория находится в некотором противоречии с фактическими данными. Исходя из теории, следует, что с течением времени восстановление ликвидирует полностью последствия облучения, в то время как в действительности некоторая доза поражения не исчезает. Учитывая это, Blair ввел в теорию поражения и восстановления постулат об одновременном существовании необратимой части поражения и поражения, исчезающего в процессе восстановления. Величину необратимой части лучевого поражения Blair оценивал равной 1,5—8%, а Г. О. Давидсон (1960) — 10%, т. е. как среднюю величину при колебании от 5 до 15%. И. Г. Акоев (1970) в специально проведенных опытах установил, что относительная величина необратимой части лучевых поражений составляет у мышей 13—15%, а у собак — 10,4—16,4%. Следовательно, необратимая часть радиационного поражения может быть различной для разных видов животных.

Г. О. Давидсон (1960), оценивая области возможных значений величины необратимой части поражения для различных видов животных, приходит к выводу, что для практических целей эту величину можно считать постоянной — приблизительно 10%. Для человека эта величина также кажется приемлемой, по крайней мере при настоящем уровне знания этого вопроса.

Учет величины необратимой части лучевых повреждений является обязательным. Это положение распро-



страняется и на случай повторного воздействия излучений в комбинации с другими факторами.

Как показали многочисленные экспериментальные исследования, скорость восстановления или период полувосстановления варьирует в зависимости от вида животного.

Период полувосстановления для человека составляет 28 сут, для мыши — 3—8 сут, для крысы 6—9 сут, для собаки — 14—18 сут, для осла — 20—28 сут.

Были предложены различные методы, позволяющие на основании экспериментов на животных получить экстраполированные значения периода полувосстановления для человека.

Проводя корреляцию между скоростью метаболических процессов у разных видов животных и периодом полувосстановления, получили для человека период полувосстановления, равный 15—22 дням. Используя другой показатель — время достижения минимального количества лейкоцитов, определили период полувосстановления, равный 25—35 дням.

Таким образом, границы периода полувосстановления для человека варьируют между 15 и 35 днями, а среднее значение может быть принято равным 28 дням (Г. О. Давидсон, 1960).

#### **Местное, общее неравномерное облучение, облучение с экранированием отдельных участков тела**

Выше обсуждалось действие на организм общего равномерного облучения. Однако внешнее облучение может быть, кроме того, местным (локальным) или общим, но неравномерным. Локальное облучение используется чаще всего при рентгено-радиотерапии новообразований, а общее неравномерное облучение встречается в полевых условиях при чрезвычайных обстоятельствах.

Местное облучение и общее неравномерное облучение переносятся значительно легче, чем общее равномерное облучение. Чем больше площадь облучения, тем больше поглощенная доза радиации, а значит, и выраженный биологический эффект.

Имеет значение также, какая часть тела местно облучается. Облучение только части живота вызывает бо-



лее выраженный биологический эффект, чем облучение в такой же дозе и равной площади других участков тела. Так, например, при облучении области живота первичная реакция у людей возникает в 50% случаев, при облучении в тех же дозах области груди — в 33%, а головы — в 25%. При облучении конечностей первичная реакция почти отсутствует. Доза в несколько сотен рентген при местном воздействии может оказаться для организма относительно безвредной, в то время как та же доза при воздействии на все тело или на большую его часть влечет за собой значительные изменения в его состоянии.

Ввиду того что экранирование отдельных участков тела может служить одним из методов защиты от радиационных поражений, на нем следует остановиться несколько подробнее.

За последние 20 лет опубликовано большое количество работ, в которых сообщались результаты исследований по изучению влияния экранирования отдельных органов или областей тела на реакцию животных, подвергнутых облучению.

Впервые возможность изменения реакции животных на общее облучение с помощью экранирования отдельных областей тела была показана М. Э. Котик в 1936 г. Однако широкое использование метода экранирования отдельных органов или частей тела во время облучения животных при изучении особенностей лучевых поражений началось значительно позже — после выхода в свет известных работ (Jacobson, 1954, 1960).

По данным Jacobson, экранирование у мышей селезенки вело к отчетливому снижению тяжести лучевого поражения и уменьшало смертность. Так, например, при дозе облучения 1025 Р в группе мышей с экранированной селезенкой выживаемость составляла 76%, а в группе контрольных мышей (без экранирования) — всего только 2,3%. В последующие годы Jacobson и другие исследователи (Г. М. Абрамова, 1969; Б. Л. Разговоров, В. С. Морозов и др., 1965; Е. В. Гинсбург, 1970; Maisin e. a., 1956; В. Бонд, Т. Сугахар, 1974) опубликовали ряд работ, в которых излагаются результаты исследований по изучению влияния экранирования различных областей тела на течение лучевой реакции у животных при разных дозах облучения. Было установлено, что у крыс, в отличие от мышей, экрани-

раване  
нению  
Экрани  
и т. у.луча  
поражающе  
погибают  
нием облас  
Экрани  
ганов ока  
опытах на  
крысах), н  
нах и др.)  
ми, протон

Влияние экра

Вла излучен  
и до.а облуче  
рад

Гамма-лучи,

Протоны 120  
800—1050

Примечание

Защитны  
уменьшение  
ции, а нали  
поврежденн  
ния за экра  
ющим приме  
При гам  
нирование  
4 см погло  
уменьшаетс  
лять около



рование костного мозга дает больший эффект по сравнению с экранированием селезенки.

Экранирование у крыс области живота при облучении  $\gamma$ -лучами приводит к значительному снижению поражающего эффекта радиации. В контрольных группах погибают 90—100% крыс, а в опытных (с экранированием области живота) 70—90% выживают.

Экранирование отдельных радиочувствительных органов оказывает благоприятный эффект не только в опытах на мелких лабораторных животных (мышах и крысах), но и на крупных животных (собаках, обезьянах и др.) при облучении рентгеновыми и гамма-лучами, протонами и нейтронами (табл. 6, 7).

Таблица 6

Влияние экранирования некоторых областей тела на выживаемость крыс (Б. Л. Разговоров и др., 1971)

Вид излучения и доза облучения, рад	Область тела	Процент выживаемости $M \pm m$
Гамма-лучи, 930	Общее облучение	$6,3 \pm 3,5^*$
	Голова	$30,0 \pm 8,4^*$
	Оба бедра	$44,8 \pm 9,2$
	Живот (2 см ширина экрана)	$88,3 \pm 6,8^{**}$
Протоны 120 Мэв, 800—1050	Общее облучение	$19,4 \pm 4,7$
	Голова	$16,6 \pm 7,6$
	Живот (2 см ширина экрана)	$50 \pm 10,2^{**}$

Примечание. \*  $P < 0,02$  (к общему облучению).  
\*\*  $P < 0,02$  (к остальным группам).

Защитный эффект экранирования объясняется не уменьшением поглощенной телом общей дозы радиации, а наличием в пораженном организме участков неповрежденных тканей, находящихся в момент облучения за экраном. Это можно проиллюстрировать следующим примером.

При гамма-облучении крыс дозой 1400 рад с экранированием области живота блоком свинца шириной 4 см поглощенная телом доза радиации за счет экрана уменьшается приблизительно на 25% и будет составлять около 1025 рад. Без применения экрана на область



Таблица 7

Зависимость  $ЛД_{50}$  от объема и области тела, подвергнутой облучению (П. П. Саксонов и др., 1968)

Вид животного	Условия облучения	$ЛД_{50}$ Р
Крысы	Общее рентгеновское облучение	700
	То же, но с защитой живота	1950
	Рентгеновское облучение живота, остальные области защищены	1025
	Общее рентгеновское облучение	750
	Рентгеновское облучение передней половины тела	1750
	Рентгеновское облучение задней половины тела	1080
	Гамма-лучи $Co^{60}$ , общее облучение	725
	То же, но с защитой брюшной области, ширина экрана 2 см	1730
	Общее рентгеновское облучение (1000 кВ)	250
Собаки	Рентгеновское облучение передней половины тела (54%), 1000 кВ	1775
	Рентгеновское облучение задней половины тела (46%), 1000 кВ	855
Мыши	Общее рентгеновское облучение	550
	Облучение головы, остальные части защищены	1300
	Облучение туловища при экранировании головы	858

живота эта доза является абсолютно смертельной для крыс. При защите же живота экраном шириной 4 см доза 1400 рад вызвала гибель лишь незначительной части крыс, а подавляющее большинство животных — около 90% — выжили (Б. Л. Разговоров и др., 1971).

Говоря об эффективности экранирования, следует иметь в виду два важных обстоятельства.

1. Для проявления отчетливо выраженного защитного эффекта существует, по-видимому, некоторый минимальный объем (минимальная масса) защищенных тканей, например кишечника и органов кроветворения, сохранение нормальной функции которых крайне необходимо для последующего восстановления пораженных



радиацией органов и тканей. На основании многочисленных экспериментальных данных, приведенных Б. Л. Разговорным, С. В. Морозовым и соавторами (1965, 1971), можно сделать вывод о том, что для сохранения высокой выживаемости крыс при дозах облучения, превышающих в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза минимальную абсолютную смертельную дозу, наиболее рациональной шириной экрана для верхнего отдела живота следует считать 2 см, так как дальнейшее увеличение его ширины не вызывает достоверного повышения выживаемости животных, а уменьшение до 1 см не обеспечивает достаточно высокой выживаемости при дозах, превышающих 1000 Р (табл. 8).

Таблица 8

*Выживаемость облученных крыс при экранировании верхнего отдела живота защитными блоками разной ширины при постоянной толщине 15 см (Б. Л. Разговоров, В. С. Морозов, 1967)*

Доза облучения, Р	Ширина экрана, см	Процент выживаемости
1000	6	100
	4	96,7
	3	97,2
	2	83,3
	1	80,5
	0	3,2
1200	4	100
	2	95,8
	1	33,3
	0	0
	0	0
1500	4	100
	3	82,4
	2	82,6
	1	11,1
	0	0
	0	0
1650	3	82,8
	2	70,0
	1	0
	0	0
1800	2	27,8
1950	2	0

Примечание. Различия с контролем статистически достоверны ( $P < 0,001$ ).

На основании расчетных данных (Б. Л. Разговоров и др.) было определено, что при ширине экрана 2 см



масса защищенных тканей составляет около 10—12% массы тела крысы, т. е. около 25 г (при общей массе крысы 200—250 г). В то же время если масса защищенных тканей составляет лишь 5—6% массы всего тела, что имеет место при ширине экрана 1 см, то это количество оказывается недостаточным для обеспечения высокой выживаемости крыс при гамма-облучении в дозах, превышающих 1000 Р.

2. Защитное действие экранирования области живота наблюдается не только в условиях полной защиты органов и тканей этих участков живота от прямого воздействия ионизирующего излучения, но и в тех случаях (что особенно важно), когда экранированные органы и ткани все же подвергаются прямому действию радиации в дозах, не превышающих некоторую различную для разных доз общего облучения величину (табл. 9).

Таблица 9

Выживаемость облученных крыс при экранировании верхнего отдела живота защитными блоками разной толщины (Б. Л. Разговоров, В. С. Морозов, 1967)

Доза облучения, Р	Размеры экрана, см		Остаточная доза за экраном		Процент выживаемости
	ширина	толщина	прибли- зительное значение, Р	%	
1000	1	0	1000	100	3,2
		3	400	40	8,3
		5	230	22,9	20,8
		10	80	8,1	29,2
		15	35	35	90,5
	2	3	400	40	14,6
		5	230	22,9	88,1
	2	10	80	8,1	92,9
		15	35	3,5	83,3
	1500	2	0	1500	100
5			350	22,9	8,3
10			120	8,1	50,0
15			50—55	3,5	82,4

Примечание. Различия с группой животных без экранирования статистически достоверны ( $P < 0,05$ ).

Из табл. 9 видно, что при дозе 1000 Р экранирование живота блоком шириной 1 см и толщиной 3 см, хо-



тя и привело к небольшому повышению выживаемости крыс, однако это повышение оказалось статистически недостоверным. Увеличение толщины экрана до 5 и 10 см повысило выживаемость крыс, хотя и не очень резко — до 21—29 против 3,2% в контроле. И лишь при толщине экрана 15 см наблюдалась значительная (около 90%) выживаемость крыс, облученных в дозе 1000 Р.

При той же дозе облучения, но при увеличенной вдвое ширине экрана, все испытанные варианты толщины защиты вызывали по сравнению с контролем достоверное повышение выживаемости животных. При толщине экрана 3 см выживаемость крыс была равна 14,5%, а при 5 см — 88,1%. Дальнейшее увеличение толщины защитного экрана до 10 и 15 см по существу уже не оказывало влияния на выживаемость. При ширине экрана 2 см и толщине 15 см при общем гамма-облучении в дозе 1500 Р выживаемость была такой же, как и при дозе 1000 Р с той же шириной экрана и толщиной от 5 до 15 см. Толщина экрана определяет степень уменьшения дозы облучения материалом защиты, а следовательно, и величину так называемой остаточной дозы, которая достигает экранируемой ткани и вызывает ее облучение.

При избранной ширине экрана (2 см) в диапазоне доз облучения от 1000 до 1500 Р отмечено отчетливое повышение выживаемости животных (не менее 50%) не только в тех случаях, когда защитный экран практически почти полностью поглощает поток  $\gamma$ -лучей, что имеет место при толщине экрана 15 см (остаточная доза составляла всего 3—5% или 35—55 Р), но и тогда, когда экранируемые участки тела получают относительно большие дозы облучения (100—120 Р при дозе общего облучения 1500 Р и 230—250 Р при дозе общего облучения 1000 Р соответственно при толщине экрана 10 и 5 см).

Следовательно, разная величина максимальных доз облучения экранированных участков тканей (приблизительно от 120 до 250 Р), при которых эти ткани все еще сохраняют способность проявлять защитный эффект, объясняется различием в величине дозы облучения и степени тяжести поражения незащищенных тканей и органов, составляющих около 90% массы тела крысы.



Следует отметить, что у мышей наибольший защитный эффект проявляется при экранировании селезенки, а у крыс—при экранировании участков костного мозга и тонкого кишечника.

Таким образом, в экспериментах было убедительно показано, что при смертельных дозах облучения высокий защитный эффект экранирования выявляется при соблюдении следующих двух условий: а) масса защищенных тканей, в первую очередь органов кроветворения и кишечника, должна составлять около 10—15% массы тела; б) доза облучения экранированных тканей должна быть снижена при помощи экрана приблизительно в 4 раза (Б. Л. Разговоров, П. П. Саксонов и др., 1971).

Положительный эффект локальной защиты радиочувствительных органов не только сказывается на выживаемости, но и существенно смягчает клиническое течение лучевой болезни. Так, например, у животных с экранированием живота несколько меньше падает масса и число лейкоцитов, а восстановление веса и лейкоцитов наступает быстрее, чем у контрольных.

У защищенных животных диарея наблюдалась также в  $2\frac{1}{2}$ —3 раза меньше, чем у контрольных. Продолжительность диареи у первых была значительно меньше, чем у вторых. В период разгара лучевой болезни (7—15-е сутки) у собак, облученных в дозе 600 Р, количество лейкоцитов упало до  $0,5—0,18 \cdot 10^3$  в 1 мкл, а у собак, облученных в той же дозе, но с экранированием области живота при остаточной дозе за экраном 150 Р, число лейкоцитов составляло  $2,25—2 \cdot 10^3$  в 1 мкл (Б. Л. Разговоров, Н. И. Коннова, 1971).

В опытах на крысах и морских свинках было показано, что при малых дозах облучения (100—200 Р) скорость пострадикационного снижения частоты хромосомных нарушений в клетках костного мозга существенно выше в случаях экранирования органов брюшной полости. Через 3 сут после облучения в дозе 100 Р (морские свинки) и 200 Р (крысы) при экранировании живота процент хромосомных нарушений в клетках костного мозга был в пределах нормы, в то время как даже при дозах вдвое ниже, но без местной защиты органов брюшной полости, величина хромосомных нарушений была выше, чем в биологическом контроле (М. В. Васин, Б. Л. Разговоров, 1971).



Следует отметить, что у крыс и мышей с экранированием области живота период полувосстановления уменьшается примерно в 3 раза по сравнению с аналогичным периодом у контрольных животных.

### Кислородный эффект

Под кислородным эффектом понимают ослабление повреждающего действия ионизирующих излучений в условиях кислородного голодания или резкой кислородной недостаточности в облучаемых клетках или тканях в момент облучения.

Отсутствие кислорода ослабляет действие ионизирующей радиации как в опытах на простейших биологических системах, так и в опытах на млекопитающих. Давно уже было отмечено, что степень лучевых повреждений определенных участков зависит от состояния кровообращения во время облучения.

Понижение чувствительности к радиации оказывается одинаковым независимо от того, чем вызван анаэробизм (отсутствие свободного кислорода) — азотом, гелием, аргоном или водородом. Снижение напряжения кислорода уменьшает смертность, снижает частоту хромосомных аберраций и летальных мутаций, вызываемых облучением.

Защитный эффект кислородного голодания проявляется независимо от того, каким путем вызывается недостаток кислорода в клетках в момент облучения: путем понижения содержания кислорода в атмосфере (окружающей животного внешней среды), сдавления кровеносных сосудов в участке во время его облучения, угнетения дыхательного центра, блокирования гемоглобина угарным газом или любыми метгемоглобинообразователями, блокирования или ослабления тканевого дыхания, например с помощью цианидов, и т. д.

Следует подчеркнуть, что защитный эффект недостатка кислорода в тканях проявляется только в момент облучения. После облучения недостаток кислорода в облученных тканях оказывает отрицательное действие на течение и исход лучевой болезни, в частности, в этих условиях ослабляются репаративные процессы.

В опытах на млекопитающих доказано, что недостаточное содержание кислорода в окружающей среде в значительной степени повышает устойчивость организ-



ма к радиации (табл. 10). Тщательный анализ экспериментальных данных показал, что снижение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (аноксическая аноксия) защищает как кроветворную систему, так и кишечник.

В механизме защитного действия гипоксии еще много неясного. Однако каков бы ни был механизм кислородного эффекта, ясно, что напряжение кислорода оказывает значительное влияние на лучевую реакцию (Е. С. Щепотьева и др., 1959; Hollander, 1964).

Таким образом, снижение содержания кислорода в тканях во время облучения увеличивает устойчивость к действию радиации. Казалось бы, естественно предположить, что увеличение содержания кислорода должно усилить радиочувствительность. Однако полученные экспериментальные данные весьма противоречивы. В одних случаях наблюдается повышение чувствительности, а в других — нет.

Таблица 10

Зависимость выживаемости мышей, облученных в состоянии гипоксии, от напряжения кислорода в селезенке (van der Meer, van der Bekkum, 1961)

Содержание $O_2$ в окружающей среде, %	Снижение напряжения $O_2$ в селезенке, %	Процент успеваемости
20 (воздух)	0	0
15	49	0
10	65	70
7,5	86	75

### Критерии обоснования допустимых доз облучения

Критерием радиационной безопасности является предельно допустимая доза облучения.

В литературе встречаются два понятия при оценке минимального поражающего эффекта радиации — пороговые дозы и допустимые дозы. Эти два понятия следует различать, так как первое понятие определяет ту минимальную величину облучения, при которой возникают те или иные сдвиги в организме, в то время как понятие «допустимая доза» связано с фактором жизнедеятельности одного человека, группы людей или по-



пуляции в целом (Н. Г. Гусев, 1961; П. П. Саксонов и др., 1968).

Безусловно, пороговые дозы могут колебаться в одних и тех же пределах, однако может быть и так, что они не отражают существенных сдвигов в жизнедеятельности организма. Следует также добавить, что величину допустимых доз следует определять с учетом запросов практики. По-видимому, не может быть единой величины допустимой дозы, она должна устанавливаться в каждом конкретном случае в зависимости от обстановки. Пороговые дозы при действии проникающей радиации не могут лечь в основу нормирования допустимых доз радиации, особенно для чрезвычайных обстоятельств.

Изменение отдельных физиологических функций при действии ионизирующей радиации не может быть критерием оценки допустимых доз облучения. Во-первых, не всякие физиологические сдвиги приводят к нарушению жизнедеятельности организма, во-вторых, многие физиологические реакции при действии проникающей радиации являются адаптивными.

Поэтому при обосновании допустимых доз как минимум необходимо учитывать следующие факторы:

- 1) критерий оценки (генетические последствия, отдаленные соматические последствия, ближайшие соматические эффекты и т. д.);
- 2) качество излучения (электромагнитная, корпускулярная радиация и их энергия);
- 3) массу облучаемой ткани и ее радиочувствительность;
- 4) возможность применения радиопротекторов (радиозащитных препаратов) и лечебных средств;
- 5) скорость восстановительных процессов;
- 6) возраст человека;
- 7) условия профессиональной деятельности.

В радиобиологической практике допустимые дозы облучения человека определяются следующим образом: «Это доза, накопленная за длительный период или полученная в результате однократного облучения, которая в свете современных знаний связана с незначительной вероятностью соматического или генетического поражения. Это доза, при которой могущие последовать эффекты облучения чаще всего носят менее выраженный характер, чем это было бы признано неприемле-



мым как самим облученным человеком, так и компетентными медицинскими специалистами» (Рекомендации Международной комиссии по радиационной безопасности, 1959).

В «Нормах радиационной безопасности» говорится, что предельно допустимая доза (ПДД) — годовой уровень облучения персонала, не вызывающего при равномерном накоплении дозы в течение 50 лет обнаруживаемых современными методами неблагоприятных изменений в состоянии здоровья самого облучаемого и его потомства<sup>1</sup>.

В указанных «Нормах» предусматриваются следующие дозы профессионального облучения: недельная доза — 100 мбэр, годовая — 5 бэр. Допускается однократная доза внешнего облучения 3 бэр в любые 13 последовательных недель при условии, что годовая доза не будет превышать 5 бэр. При необходимости (например, при выполнении аварийных работ для лиц в возрасте старше 30 лет) суммарную годовую дозу можно увеличить до 12 бэр.

Указанные предельно допустимые дозы рекомендованы для лиц, подвергающихся ежедневному облучению в профессиональных условиях, и основаны на положении о том, что они не вызовут у человека заметных патологических изменений (включая и генетические последствия) при контакте с ионизирующими излучениями на протяжении 30 лет.

Следует подчеркнуть, что уровень облучения, который может перенести человек и сохранить при этом работоспособность, значительно выше предельно допустимой дозы облучения, принятой в условиях обычной профессиональной деятельности в мирное время.

Так, например, в рекомендациях Национального Комитета США по радиационной защите и измерениям (1962) указывается, что при кратковременном облучении максимальной дозой, переносимой большинством людей без тяжелых последствий, является доза около 200 Р.

При разработке предельно допустимой дозы для военного времени в качестве основного критерия допустимости дозы облучения принят выход личного состава

<sup>1</sup> Нормы радиационной безопасности. НРБ-69. М., Атомиздат, 1972, с. 7.



ва войск и формирований Гражданской обороны из строя или же нарушение трудоспособности.

Допустимые дозы профессионального облучения на протяжении 28 лет (1928—1956) пересматривались 5 раз и неизменно снижались. По сравнению с 1928 г. ныне действующая доза допустимого внешнего облучения уменьшена в 20 раз. Допустимые же дозы при чрезвычайных обстоятельствах имеют тенденцию к повышению. Как упоминалось выше, повреждающий эффект ионизирующей радиации в организме животных и человека, разумеется, находится в определенной зависимости от дозы облучения. Это положение справедливо не только для смертельного исхода, но и для отдельных симптомов поражения. Важное значение имеет и ряд других обстоятельств, в частности физиологическое состояние самого организма в момент облучения.

Принято считать, что ранние соматические повреждения выявляются в течение 30—60 дней после радиационного воздействия, а поздние или отдаленные эффекты — через год или несколько лет. К ранним эффектам проявления острого лучевого синдрома относятся поражение центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта и связанные с ними такие симптомы, как тошнота, рвота и понос, нарушение поведенческих реакций организма, поражение костного мозга, кожных покровов, фертильность и стерильность, а также смертность в периоде острой лучевой болезни.

Некоторые из этих эффектов (смертность, поражение кожи) выявляются только при больших дозах и больших мощностях доз, другие поражения — костного мозга, желудочно-кишечного тракта — возникают при меньших дозах облучения.

Немаловажное значение имеет время развития того или иного симптома. Симптомы, развивающиеся в течение от нескольких минут до нескольких часов (тошнота, рвота, понос, кожная эритема), будут оказывать большее влияние на работоспособность, чем поздние.

Первичная реакция организма на облучение проявляется следующими клиническими симптомами: слабостью, головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, снижением или отсутствием аппетита, повышением температуры. Выраженность, а также скорость и длительность проявления этих симптомов зависят как от дозы и области облучения (в случае местного воздей-



вия радиации), так и от предшествующего облучению функционального состояния организма (табл. 11).

Таблица 11  
Начало, конец и частота возникновения первичной реакции у человека после облучения

Доза, рад	Начало, ч		Конец, ч		Время наибольшей выраженности, ч	Частота возникновения, %
100	Через	3—4	Через	10—11	6—8	3
150	»	2—3	»	14—15	6—8	30
200	»	2	»	20	6—8	70
300	»	1—2	»	23	6—8	100

Как видно из табл. 11, первичная реакция для доз 100—200 рад начинается через 2—4 ч и длится 10—20 ч. Максимальная выраженность первичной реакции приходится на 6—8-й ч после радиационного воздействия.

Первичная реакция у людей при дозе облучения 100 Р проявляется в 1—5% случаев, при дозе 150 (125—175) Р — в 58%, при дозе 200 Р — в 75—80% (20% — умеренная реакция без тошноты, 50% — рвота и 5—10% — профузная рвота), при 275 (200—400) Р — в 97%, при 300 Р — в 100% случаев.

Исходя из приведенных данных можно заключить, что при остром облучении в дозе более 300 Р первичная реакция выявляется в 100% случаев.

Наибольшую роль для обоснования допустимых доз играют такие проявления, как первичная реакция (общее недомогание, тошнота, рвота и т. д.), гематологические сдвиги и т. д., и наименьшую — генетические поражения.

На основании всего изложенного выше можно сделать вывод, что определение допустимой дозы для военного времени, по-видимому, может быть следующим: это наибольшая доза, эффективное действие которой на организм не вызывает в нем соматических изменений, приводящих к потере или резкому снижению трудоспособности. Допустимая доза будет определяться с учетом запросов практики и должна устанавливаться в зависимости от реальной обстановки.



## ГЛАВА II

### ФАРМАКОХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ОТ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Самой идеальной и наиболее надежной защитой от поражающего действия ионизирующей радиации, в том числе и от космической радиации, является, разумеется, экранирование (физическая защита). Однако такая чисто механическая защита далеко не всегда практически может быть осуществлена даже при рентгено-радиотерапии злокачественных новообразований, не говоря уже о защите экипажей и всего биокомплекса космических летальных аппаратов и тем более личного состава армии, формирований Гражданской обороны и населения при чрезвычайных обстоятельствах.

Поэтому, кроме физической защиты, необходимо изыскивать средства и методы, направленные на повышение устойчивости организма к радиации.

Вполне естественно встал вопрос: нельзя ли для этих целей воспользоваться химическими (лекарственными) веществами? Такая постановка вопроса вполне правомерна, поскольку давно уже было известно, что некоторые лекарственные вещества способны повышать устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям. Уместно отметить и тот факт, что первые исследования, направленные на поиски радиопротекторов, не находили поддержки. Более того, некоторые ученые считали, что такого рода исследования не только неперспективны, но даже в принципе неправильны. К сожалению, и по сей день отдельные ученые недооценивают фармакохимическую защиту или противопоставляют ей физическую защиту. То и другое следует считать правильным. Оба эти метода не исключают друг друга, а являются составными частями общей системы мероприятий по противолучевой защите. Физическая защита — задача медико-инженерная, а фармакохимическая защита — задача медико-биологическая.



В целях изыскания радиопротекторов было испытано и изучено большое количество различных химических веществ, биологических препаратов и рецептур, самых разнообразных не только по физико-химическим свойствам, но и по своему фармакологическому действию.

В результате многочисленных исследований были найдены вещества, которые, будучи введенными в организм животных за определенное время до облучения, снижают в той или иной степени поражающий эффект радиации, что сказывается благоприятным образом на развитии и течении лучевой болезни и увеличении процента выживаемости. При определенных условиях эксперимента некоторые препараты обеспечивают 100% выживаемость животных в опытных группах при 100% гибели в контрольных группах (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1960, 1964; Р. Б. Стрелков, 1967; П. П. Саксонов и др., 1968; З. М. Бак, 1968; С. П. Ярмоненко, 1969, и др.).

Следовательно, было установлено, что некоторые химические вещества повышают устойчивость организма к радиации. Такие вещества были названы радиозащитными, или радиопротекторами.

Здесь уместно отметить, что радиопротекторы не предотвращают развитие самого патологического процесса. И в этом отношении они, как уже неоднократно подчеркивалось, существенно отличаются от истинных профилактических средств, применяемых при других патологических процессах, например противомаларийных, вакцины при бешенстве и др. В приведенных примерах указанные средства предотвращают развитие патологического процесса. Радиопротекторы — это и не antidotes, которые применяются при интоксикациях, например, препаратами мышьяка, тяжелыми металлами и пр. Поэтому термин «профилактические вещества», используемый в некоторых работах, по-видимому, не совсем удачен. Такой же точки зрения придерживаются А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский и Л. И. Танк (1961).

В процессе указанных выше исследований были найдены радиосенсибилизаторы и радиомиметические средства.

Таким образом, в условиях лабораторного эксперимента была бесспорно доказана принципиальная воз-



возможность как повышения, так и понижения с помощью химических веществ устойчивости организма к ионизирующей радиации. Установление этого чрезвычайно важного в научном и практическом отношении факта следует признать одним из самых блестящих и выдающихся достижений в радиобиологии.

Исходя из современных представлений о первичных механизмах биологического действия ионизирующих излучений и последующего развертывания патологического процесса, а также анализа многочисленных экспериментальных данных по защитному эффекту химических веществ, можно добиться повышения или понижения радиорезистентности с помощью препаратов, влияющих как на первичные радиохимические реакции, так и на защитные механизмы самого организма или на то и другое одновременно.

В настоящее время общепризнано, что эффект защиты безусловно обусловлен действием протекторов на характер и течение первичных радиационно-химических процессов, вызываемых ионизирующим излучением (Б. Н. Тарусов, 1962; А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; Дж. Томсон, 1964; З. М. Бак, 1968; А. М. Кузин, 1968; Е. Ф. Романцев, 1968; П. П. Саксонов и др., 1968; С. П. Ярмоненко, 1969; Л. Х. Эйбус, 1972, и др.).

Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что абсолютное большинство известных в настоящее время радиозащитных препаратов оказывает положительное действие только в том случае, когда они вводятся в организм животного за короткое время до облучения. Существует ряд теорий и гипотез о механизме защиты, которые подробно изложены в ряде монографий и обзоров (П. Д. Горизонтов, 1960; Э. Я. Граевский, М. М. Константинова, 1961; А. М. Кузин, 1963, 1968). Поэтому мы считаем нецелесообразным приводить их в этой главе, а интересующихся данным вопросом отсылаем к указанным работам. Однако попытки объяснить все явления защиты одним механизмом неоправданны.

Реакция млекопитающих на облучение очень сложна, к смерти от облучения приводят различные нарушения в организме, поэтому не представляется возможным свести к одной схеме объяснение защитного действия различных химических веществ.



Отсутствие надлежащих данных о механизмах химической защиты при облучении, несомненно, тормозит успешные поиски эффективных радиозащитных препаратов. В настоящее время хорошо известно, что повысить радиорезистентность организма можно такими фармакохимическими препаратами, которые способны тем или иным способом вызывать кислородную недостаточность в клетках и тканях организма, например угнетать дыхательный центр (морфин), образовывать в крови метгемоглобин (угарный газ, аминопропилен), блокировать дыхательный фермент в тканях (цианиды) и тем самым снижать выход продуктов радиолиза воды в момент облучения.

В основе механизма защитного действия радиопротекторов могут лежать следующие процессы:

- конкуренция за сильные окислители и свободные радикалы, образовавшиеся в результате радиолиза воды;
- образование временных, обратимых связей с чувствительными группами жизненно важных ферментов или другими белковыми молекулами, тем самым защищая их от повреждающего действия в момент облучения;
- образование прочных соединений с тяжелыми металлами, обеспечивающими ускоренное течение цепных реакций окисления;
- миграция избытка энергии с макромолекулами на радиопротектор;
- торможение цепных реакций окисления с разветвленными цепями веществами, связывающими активные радикалы (образующиеся в организме в момент облучения) и вызывающими обрыв реакции;
- поглощение вторичного ультрафиолетового излучения, возбуждающего макромолекулы типа нуклеиновых кислот;
- повышение устойчивости и мобильности защитных механизмов организма;
- предупреждение нарушения взаимодействия возбуждающих и тормозных процессов в центральной нервной системе;
- угнетение обмена веществ;
- детоксикация или ускоренное выведение из облученного организма токсических продуктов и т. д. (А. С.



Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; Дж. Томсон, 1964; З. М. Бак, 1968, и др.).

Само собой разумеется, что в природе нет, да вряд ли и может быть такой химический препарат, который обладал бы всеми выше перечисленными свойствами. Вот почему радиопротекторы относятся к различным классам химических соединений. Поэтому и не может быть единого механизма защитного действия.

Поиски радиозащитных веществ проводились и сейчас продолжают проводиться в различных направлениях. Уже найдено много веществ (более 1500), которые в опытах на животных оказывают радиозащитное действие (Л. А. Тиунов и др., 1961, 1964).

Число применяемых радиопротекторов с каждым годом продолжает расти. Возникла необходимость их классификации. Ряд авторов попытались это сделать (З. М. Бак, 1968; П. Г. Жеребченко, 1964, 1971; Е. Ф. Романцев, 1968; П. П. Саксонов и др., 1968; П. С. Ярмоненко, 1969, и др.), но при этом, вполне естественно, они встретились с очень большими трудностями.

Действительно, классифицировать радиопротекторы по физико-химическим свойствам невозможно вследствие того, что они принадлежат к разнообразным, далеким друг от друга классам химических соединений. Не представляется возможным систематизировать их и по фармакологическим свойствам, поскольку здесь можно встретить стимуляторы центральной нервной системы и наркотические, симпатомиметические и холиномиметические средства и т. д. Классификации по механизму защитного действия препятствует недостаточность научно обоснованных для этого данных. Поэтому ни у одного автора нет достаточно стройной систематизации существующих протекторов.

На наш взгляд, все существующие и изыскиваемые препараты следует объединить в три группы по их целевому назначению.

1. Препараты (или рецептуры), предназначенные в качестве индивидуальных средств химической защиты от внешнего воздействия проникающей радиации при сравнительно кратковременном облучении дозой большой мощности (например, при ядерном взрыве или солнечной вспышке).

2. Препараты (или рецептуры), предназначенные в качестве индивидуальных средств фармакохимичес-



кой защиты от внешнего воздействия ионизирующей радиации при длительном облучении дозой малой мощности (например, на следе радиоактивного облака при длительных космических полетах).

3. Препараты, предназначенные в качестве средств, повышающих устойчивость организма к радиации при рентгено-радиотерапии.

Разумеется, требования к препаратам каждой из этих групп должны быть различными. Особо жесткие требования должны предъявляться к препаратам, предназначенным в качестве индивидуальных средств защиты от поражающего действия космической радиации экипажей летательных космических аппаратов. Препараты 3-й группы назначаются медиками (врачом или квалифицированной медицинской сестрой) больным людям, находящимся в стационарном лечебном учреждении. В этих случаях не имеет особого значения путь введения, продолжительность действия и т. д. Препараты же 1-й и 2-й групп человек будет принимать сам лично, без вмешательства и без наблюдения медицинского персонала. После приема препарата человек должен выполнять определенную работу.

К препаратам, предназначенным в качестве индивидуальных радиозащитных средств, должны быть предъявлены как минимум следующие требования:

- препарат должен быть достаточно эффективным и не вызывать выраженных побочных эффектов;

- действовать быстро (в пределах первых 30 мин) и сравнительно продолжительно, по крайней мере 2—4 ч, а для второй группы — 5—8 ч как минимум;

- должен быть нетоксичным, с терапевтическим коэффициентом не менее 3;

- не должен вызывать даже кратковременного снижения, а тем более потери трудоспособности, не ослаблять приобретенных навыков в управлении;

- иметь удобную для приема лекарственную форму (таблетка, шприц-тюбик объемом не более 2 мл, драже, пилюля, капсула, облатка);

- не должен оказывать вредного влияния на организм при многократных, повторных приемах, не должен обладать кумулятивным действием;

- не должен снижать устойчивость организма к другим неблагоприятным факторам внешней среды;



— должен быть устойчивым при хранении. Защитные и фармакологические его свойства не должны изменяться при хранении не менее 3 лет.

Приведенные требования очень жестки, но вполне обоснованы.

Учитывая эти требования, можно заключить, что не всякий препарат, зарекомендовавший себя положительно в опытах на животных, а тем более на простейших биологических объектах, может быть использован в медицинской практике в качестве индивидуальных средств защиты. Например, угарный газ, цианид натрия и калия в экспериментах на мышах и крысах оказались весьма эффективными, однако они являются сильнейшими ядами и не могут быть использованы для профилактики радиационных поражений у человека.

Из большого числа радиопротекторов наибольший интерес представляют меркаптоалкиламины, индолилалкиламины, тиазолидины и др.

Уместно, отметить, что термин «защита и защитные агенты» впервые в радиобиологии был введен лишь в 1940—1942 гг., а химическая защита на теплокровных животных впервые была осуществлена в 1949 г. Ratt и Charman (1949, 1953) и их сотрудниками. Им удалось показать, что введение животным цистеина перед облучением смертельными дозами рентгеновых лучей значительно снижало процент их гибели. В 1951 г. известный бельгийский фармаколог З. Бак со своими сотрудниками установил, что декарбоксилированный цистеин (цистеамин, бекаптан,  $\beta$ -меркаптоэтиламин, советское название меркамин, МЭА) и его дисульфид (цистамин, дисульфид меркамина) обладают выраженным защитным эффектом как при парентеральном, так и при энтеральном путях введения. Фактор уменьшения дозы (ФУД) составляет приблизительно 1,5. Это означает, что после введения мышам 150 мг/кг цистамина дозу облучения можно увеличить почти в  $1\frac{1}{2}$  раза, чтобы получить такую же смертность, что и в контроле (П. П. Саксонов и др., 1968).

Цистамин оказался значительно более эффективным и менее токсичным, чем цистеамин. По данным Rat и Straube (1953), цистеамин в эквимолекулярных дозах в 5 раз эффективнее цистеина. Интересно отметить, что цистеамин был впервые синтезирован в конце прошлого столетия немецким химиком Габриэлем (1899), а за-



щитные его свойства открыты только спустя 60 с лишним лет.

Сообщение Васq о высоком защитном эффекте цистеамина и цистамина привлекло к себе пристальное внимание радиобиологов многих стран мира. Вскоре же появились публикации из различных стран, подтверждающие данные этого автора. Открытие Васq и его сотрудников заложило по существу основу для дальнейших систематических исследований по изысканию новых протекторов.

Из всех радиопротекторов цистамин и его производные являются наиболее изученными. Поэтому на этом радиопротекторе следует остановиться подробнее и на его примере показать состояние и перспективы фармакохимической защиты от радиационных поражений.

Многочисленные исследования, проведенные в различных странах мира, позволяют сделать ряд обобщающих заключений.

Защитный эффект цистамина находится в определенной зависимости от дозы препарата, пути и времени его введения, характера облучения, а также от исходного функционального состояния организма (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; Л. Ф. Семенов, 1967; Е. Ф. Романцев, 1968; П. П. Саксонов, В. В. Антипов, Б. И. Давыдов, 1968).

Наиболее выраженное защитное действие цистамина проявляется в том случае, когда он вводится животным в предельно переносимых дозах парентерально (внутривенно или внутривенно) и сравнительно за короткое время — за 10—15 мин до облучения. Предельно переносимые (или оптимально защитные) дозы цистамина для различных животных различны — от 180 до 75 мг на 1 кг массы. При указанных выше условиях выживаемость животных, получавших цистамин, была выше, чем в контроле, в среднем среди мышей — на 55%, крыс — на 38% и среди собак — на 67%. Другими авторами были получены несколько иные данные (табл. 12).

Цистеамин и его дисульфид (цистамин) не только повышают выживаемость животных, но и оказывают благоприятное влияние на течение лучевой болезни. Клинические симптомы лучевой болезни у подопытных животных выражены слабее, чем у контрольных.



Таблица 12

Эффективность защитного действия цистамина при облучении различных видов животных смертельными дозами рентгеновых лучей

Вид	Доза облучения, Р	Доза препарата, мг/кг	Способ введения препарата	Разница в выживаемости между опытом и контролем, %
Мыши	700	150	Внутри-брюшинно	От 15 до 90
Крысы	700—750	100	То же	» 20 » 50
Морские свинки	500	150	» »	» 26 » 64
Собаки	400—500	60—100	» »	» 40 » 77
Обезьяны	700—750	150	» »	» 36 » 45

В результате многочисленных исследований, проведенных в различных лабораториях мира, были выявлены некоторые весьма ценные в научном отношении закономерности, характеризующие зависимость радиозащитного эффекта от химического строения вещества. Так, например, оказалось, что максимальный защитный эффект у препаратов аминотиолового ряда (цистамин и его производные) проявляется только в том случае, если они содержат в своей молекуле две функционально активные группы. Одна из них должна быть носителем основных (щелочных), а другая — кислотных свойств. К активным группировкам в структуре защитных препаратов, относящихся главным образом к аминотиолам, тиазолидинам, тиазолинам, относят аминотмеркапто- и оксигруппы. Эти группы в радиозащитном веществе должны быть расположены на строго определенном расстоянии друг от друга. Такими активными группами у цистамина являются сульфгидрильная ( $-SH$ ) и аминогруппа ( $-NH_2$ ). Исключение из молекулы радиозащитного вещества одной из этих групп приводит к резкому снижению защитных свойств препарата.

Важно подчеркнуть, что ни одна из этих групп в отдельности не является носителем защитных свойств.



Даже удвоение этих групп не увеличивает защитного эффекта. Для аминотиоловых соединений не существует определенной зависимости между количеством вводимых свободных сульфгидрильных групп и защитным действием. Удлинение углеродной цепочки более чем на три атома углерода приводит к резкому снижению или полному исчезновению противолучевых свойств. Амины, как правило, обладают более выраженными свойствами, чем соответствующие аминотиолы (П. Г. Жеребченко, 1971; З. Бак, 1968).

Такого рода данные имеют большое значение для направленного синтеза новых радиозащитных веществ.

Кроме цистамина, имеются и другие высокоэффективные радиопротекторы, такие, например, как мексамин, цистафос, гаммафос, аминоэтилизиотурионий (синонимы: АЭТ, амитурион) и др.

Высокий защитный эффект цистеамина, цистамина, амитуриона (АЭТ) и других препаратов, полученный в опытах на животных, дал основание клиницистам использовать их на людях при рентгено-радиотерапии больных злокачественными новообразованиями.

По многочисленным данным литературы (Л. Ф. Сиенко, В. С. Вахтель, 1963; А. И. Страшинин, 1957; Vasq, Nerve, 1952, 1954; Della Bella, Vasq, 1953), аминотиолы оказывают хороший эффект и по снятию лучевой реакции. В 1956 г. Nerve сообщил о результатах лечения 140 больных цистеамином салицилатом и гидрохлоридом (600 мг per os и 200 мг внутривенно соответственно). Препараты назначались после облучения в течение 1—4 дней (табл. 13).

Улучшение обычно наступало через 24—48 ч.

Neuwieser (1954) приводит данные по применению цистеамина гидрохлорида у 50 больных, которые подвергались радиотерапии по поводу злокачественных новообразований. Препарат больным вводили внутривенно в дозе 200 мг (2 мл 10% раствора) 22 больным непосредственно перед облучением, а 28 — после облучения (табл. 14).

Как видно из табл. 14, в 48 случаях из 50 после применения цистеамина был получен положительный эффект, т. е. первичные симптомы лучевой реакции (тошнота, рвота, общая слабость, потеря аппетита и пр.) отсутствовали. Благоприятное влияние препарата не зависело от того, вводился ли он до или же после облуче-



Таблица 13  
Терапевтический эффект (в процентах) цистеамин гидрохлорида  
и салицилата у людей (Herve, 1956)

Результат	Цистеамин гидрохлорид внутривенно		Цистеамин салицилат per os	
	тяжелые больные (19)	легкие больные (46)	тяжелые больные (19)	легкие больные (26)
Хорошие	63	82	42	80
Неопределенные	20	6,5	36	4
Плохие	17	11,5	22	16

Таблица 14  
Терапевтический эффект цистеамин гидрохлорида у людей  
(Heuwieser, 1954)

Время введения препарата	Число больных	Исчезно- вание симптомов лучевой болезни	Улучшение	Без эффекта
Перед облучением	22	7	14	1
После облучения	28	10	17	1

ния. Терапевтический эффект сохранялся в течение 24 ч. Как указывает автор, в большинстве случаев требовалось вводить цистамин 2—3 раза.

Durkovsky, Siracka-Vesela (1958) проследили за динамикой исчезновения отдельных симптомов лучевого синдрома при применении 200 мг цистеамин за 15 мин до облучения и после облучения в течение первого часа (табл. 15).

Большой материал по влиянию цистамин на проявление лучевой болезни приводят ленинградские ученые В. С. Вахтель и Л. Ф. Синенко (1963). Они назначали цистамин больным внутрь за 30—60 мин до облучения ежедневно или через 1—2 дня в дозе от 0,2 до 0,8 г. По 0,2 г препарата принимали 12 больных, по 0,4 г — 53, по 0,6 г — 144 и по 0,8 г — 26 больных.



Таблица 15

Частота исчезновения симптомов лучевой болезни под влиянием цистеамина (Durkovsky, Siracka-Vesela, 1958)

Симптомы лучевой болезни	Цистеамин после облучения			Цистеамин перед облучением		
	общее число случаев	положи- тельное действие	отрица- тельное действие	общее число случаев	положи- тельное действие	отрица- тельное действие
Анорексия	20	18	2	20	18	2
Тошнота	20	18	2	20	19	1
Рвота	17	17	—	20	20	—
Понос	2	2	—	—	—	—
Головная боль	3	1	2	11	7	4
Головокруже- ние	6	6	—	1	—	1
Бессонница	4	4	—	3	3	1

За весь курс рентгено-радиотерапии больные принимали от 8,4 до 42 г цистамина. Каких-либо побочных действий от указанных доз цистамина не наблюдалось. Однократная доза облучения составляла 200—500 Р, суммарная же доза на курс лечения достигала 26 000 Р. Облучение производили на поверхности от 48 до 320 см<sup>2</sup>. Результаты этих исследований приведены в табл. 16.

Таблица 16

Влияние цистамина на проявление лучевой болезни у больных, подвергающихся рентгено-радиотерапии (В. С. Вахтель, Л. Ф. Си-  
ненко, 1963)

Облучаемая область	Число больных	Максимальная разовая доза препарата, г	Максимальное количество препарата на курс, г	Лечение прервано		Переливание крови		Без признаков лучевой болезни	
				число боль- ных	%	число боль- ных	%	число боль- ных	%
Грудная клетка	60*	—	—	4	6	25	48	31	52
Область живота	130	0,8	42	0	0	25	19	105	81
	30*	—	—	5	16	25	83	0	0
	72	0,8	32	0	0	36	50	36	50

\* Больные, не получавшие препарата (контрольная группа).



Из табл. 16 видно, что из 90 больных контрольной группы, не получивших предварительно цистамин, девяти больным (10%) пришлось прервать рентгенотерапию, а из 202 больных, принимавших цистамин, ни у одного больного лучевая терапия не прерывалась. Из контрольной группы 50 больных (55,5%) нуждались в переливании крови, а при применении цистамина переливание крови было сделано 61 больному (30,1%).

В контрольной группе больных признаков лучевой болезни не было у 31 человека (34,4%), а в группе лиц, которым применяли цистамин, признаков лучевой болезни не было у 141 больного (69,8%). Следовательно, при облучении опухолей шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза цистамин значительно (в два с лишним раза) снижал процент больных, у которых развивалась лучевая реакция, причем в тех случаях, когда появлялись признаки лучевой болезни, они были менее выраженными, а количество лейкоцитов, как утверждают авторы, снижалось в меньшей степени, чем у больных без применения цистамина.

Следует подчеркнуть и то обстоятельство, что больные облучались в таких дозах, которые без применения профилактических средств вызывают в большом числе симптомы лучевой болезни (А. В. Козлова, 1956; Е. Н. Кронкайт и др., 1960). По данным А. В. Козловой (1956), при облучении поверхности тела до 12 см<sup>2</sup> клинические симптомы общей реакции встречаются у 11% обследованных больных, при увеличении облучаемой поверхности до 50 см<sup>2</sup> — у 32%, до 106 см<sup>2</sup> — у 52%, до 200 см<sup>2</sup> — у 100%.

По мнению Нерве и некоторых других авторов (З. М. Бак, 1968; Р. Б. Стрелков, 1967; Нерве, Васц, 1949), цистамин и цистамин не изменяют чувствительности раковых клеток к рентгеновым лучам.

Однако, к сожалению, приходится отметить, что приведенные выше клинические данные не позволяют сделать однозначного заключения о специфической (противолучевой) эффективности цистамина у человека.

Другой радиопротектор — мексамин, по данным П. Г. Жеребченко (1964, 1971), Р. Б. Стрелкова (1967) и Crough и Overman (1957), по своему радиозащитному эффекту близок цистамину. Он, так же как и цистамин, оказывает защитное действие как при парентеральном введении, так и при приеме внутрь. Мексамин в отличие



от цистаминна обладает большей терапевтической широтой противолучевого действия.

Фармакологам давно известно, что одно какое-либо лекарственное вещество часто не обеспечивает терапевтического эффекта. В одних случаях оно действует кратковременно, в других — слабо, в третьих наряду с положительным влиянием оказывает и неблагоприятное действие и т. д. Для усиления фармакологического действия, а также для ослабления нежелательного действия часто назначают одновременно в различных комбинациях несколько веществ. Усиление действия лекарственных веществ или потенцирование наблюдается, как правило, только в тех случаях, когда комбинируются вещества, фармакологически неоднородные, т. е. имеющие не одни и те же объекты действия. Иначе говоря, препараты должны иметь различный механизм действия (М. П. Николаев, 1948; М. Д. Машковский, 1972). Более того, некоторые вещества, сами по себе не оказывающие действия на известные элементы или взятые в дозах недействующих, могут в комбинации с другими веществами значительно видоизменить или усилить действие последних (Н. П. Кравков, 1917).

Учитывая также сложность патологического процесса при радиационных поражениях, принадлежность радиопротекторов к различным классам химических соединений и, безусловно, различный механизм их защитного действия, а также наличие у радиопротекторов выраженных побочных свойств, вполне естественно напрашивается мысль о возможности и необходимости повышения радиозащитного эффекта и уменьшения побочного действия этих веществ путем сочетанного применения 2—3 и более препаратов. Иначе говоря, возникла необходимость изыскания эффективных радиозащитных рецептур.

В 1949—1950 гг. в Советском Союзе П. П. Саксоновым впервые была доказана принципиальная возможность снижения токсических эффектов радиозащитных средств путем подбора фармакологических препаратов, не снижающих, а в ряде случаев несколько усиливающих их противолучевое действие.

К настоящему времени в различных лабораториях мира испытано большое число различных рецептур (Л. А. Тиунов и др., 1961, 1964; П. П. Саксонов и др., 1968; С. П. Ярмоненко, 1969; Aschwood-Smith, 1961, и др.).

Результаты  
влияние протекторов  
влияние более  
из них в отдельных

эффективность  
радиопротекторов

Препарат

Контроль
Мексамин
Цистеамин
Цистеамин+мексам
Контроль
АЭТ
Цистеамин
Мексамин
Гидроксиламин
Мексамин+цистеамин
Гидроксиламин+АЭТ
Контроль
Мексамин
Цистамин
Мексамин+цистеамин
Контроль
Тринитамин
Цистеамин
Тринитамин+цистеамин
Контроль
Гидроксиламин
АЭТ
Глютатион
Гидроксиламин+АЭТ
Гидроксиламин+Глютатион

Важно отм  
щества, напри  
вать защитное



Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что радиопротекторы при комбинированном применении в виде рецептов оказывают, как правило, более выраженный защитный эффект, чем каждый из них в отдельности (табл. 17).

Таблица 17

Эффективность комбинированного внутрибрюшинного применения радиопротекторов в опытах на мышах (П. П. Саксонов и др., 1968)

Препарат	Доза облучения, Р	Доза препарата, мг/кг	Выживаемость, %
Контроль	800	—	0
Мексамин	800	75	16,6
Цистеамин	800	175	10
Цистеамин + мексамин	800	175 + 75	60
Контроль	850	—	0
АЭТ	850	150	40
Цистеамин	850	150	32
Мексамин	850	75	45
Гидроксиламин	850	60	4
Мексамин + цистеамин	850	75 + 150	95
Гидроксиламин + АЭТ	850	60 + 150	81
Контроль	900	—	0
Мексамин	900	75	30
Цистамин	900	150	36,3
Мексамин + цистамин	900	75 + 150	82
Контроль	700	—	1,6—8
Триптамин	700	75	16,6
Цистеамин	700	150	26,6
Триптамин + цистеамин	700	75 + 150	75
Контроль	850	—	0
Гидроксиламин	850	60	10
АЭТ	850	150	30
Глютатион	850	900	65
Гидроксиламин + АЭТ	850	60 + 150	90
Гидроксиламин + глютатион	850	60 + 900	45

Важно отметить, что фармакологически активные вещества, например из группы алкалоидов, могут усиливать защитное действие радиопротектора. Сами по себе



они не обладают противолучевым действием, но способны изменять реактивность организма в благоприятном для радиопротекторов направлении. По-видимому, применение радиопротекторов в виде многокомпонентных рецептур позволит снизить их дозу, уменьшить побочное действие и токсичность и даже несколько увеличить их защитный эффект.

Д. П. Джакобус и М. П. Даквисто (1961) в опытах на собаках наблюдали хороший защитный эффект при применении рецептуры, состоящей из меркаптанов, метгемоглобинообразователей и ингибитора цитохромоксидазы. Результаты этого эксперимента приведены в табл. 18.

Таблица 18

Эффективность защитного действия рецептуры (АЭТ, серотонин, цистамин, глутатион) при внутривенном введении ее собакам (Д. П. Джакобус, М. П. Даквисто, 1961)

Условия опыта	Доза облучения, Р	Общее число собак	Число выживших собак, %	Средняя продолжительность жизни погибших собак, дни
Облучение	200	10	100	Более 60
»	300	10	80	16
»	350	10	40	14,2
»	400	28	7	13,3
»	450	10	0	12,4
»	775	95	1	10,9
»	1500	39	0	4,2
Рецептура	775	23	100	Более 60
»	1500	23	7	12,6

И. Мэзин и Д. Мэттелин (1968) в опытах на мышах добились с помощью введения до облучения смеси радиопротекторов: АЭТ (8 мг/мышь), серотонина (1 мг/мышь), цистамин (3 мг/мышь) и глутатиона (16 мг/мышь) повышения ЛД<sub>50</sub> с 650 до 1525 Р, т. е. в 2,34 раза. Указанная смесь вводилась внутривенно за 5—15 мин до облучения. Авторы совершенно справедливо считают, что совместное применение радиопротекторов дает возможность снизить токсичность и повысить противолучевую эффективность.

Немаловажное значение в эффективности той или иной радиозащитной рецептуры принадлежит выбору до-



зировок препаратов. Одни и те же вещества, входящие в рецептуру, могут оказывать различное действие в зависимости от их количественного соотношения.

Следует отметить, что известные радиопротекторы оказались достаточно эффективными при облучении протонами. Это показано как на простейших, так и на млекопитающих. И при этом виде облучения комбинированное применение протекторов, особенно обладающих разными фармакологическими свойствами, дает более выраженный защитный эффект, чем каждый из них в отдельности.

Все изложенное выше убедительно свидетельствует о значительных успехах в области экспериментальной профилактики радиационных поражений с помощью химических веществ.

Несмотря на эти неоспоримые достижения, практический аспект этой проблемы вызывает у исследователей и у организаторов здравоохранения большую неудовлетворенность и озабоченность.

В использовании радиопротекторов в медицинской практике имеется ряд существенных трудностей и много нерешенных вопросов. Эти обстоятельства послужили для некоторых ученых основанием для утверждения о невозможности вообще практически использовать радиопротекторы, особенно аминотиолы (Р. Б. Стрелков, 1967; Дж. Томсон, 1964; С. П. Ярмоненко, 1969). Так, например, Дж. Томсон в своей монографии пишет, что при авариях на реакторе, при космических полетах применение протекторов «совершенно бесполезно», что возможность защиты экипажа космического корабля с помощью протекторов, по крайней мере в данный момент, нереальна. С. П. Ярмоненко также считает, что возможность использования химических средств для защиты человека пока проблематична.

По нашему мнению, возможность защиты человека радиопротекторами не вызывает сомнений (П. П. Саксонов и др., 1968). Например, З. Бак и П. Александер (1963) в свое время писали, что наилучшая защита вооруженных сил, персонала Гражданской обороны и населения может быть обеспечена приемом внутрь 500—800 мг цистамина или внутривенной инъекцией 200—400 мг цистамина.

В данной главе невозможно широко обсудить этот вопрос. По-видимому, более целесообразно остановиться на



некоторых трудностях и нерешенных вопросах, мешающих практическому использованию радиопротекторов, и высказать соображения о путях их преодоления.

Некоторые радиобиологи считают, что не существует строгой зависимости между токсичностью препарата и его радиозащитной активностью (В. С. Шашков и др., 1967; П. Г. Жеребченко, 1971).

В то же время имеется обширная литература, свидетельствующая, напротив, о возможности как ослабления, так и усиления токсического действия и специфической радиозащитной активности протекторов (П. Г. Жеребченко, 1964, 1971; В. И. Кузнецов, Л. И. Танк, 1966; Дж. Томсон, 1969; З. Бак, 1968, и др.).

Эти два положения очень важны, они вселяют уверенность в возможности предотвращения или резкого ослабления побочного действия радиопротекторов. Однако и здесь возникла трудность, которая заключается в том, какой фармакологический эффект протектора следует считать побочным.

К сожалению, пока мы не можем научно обоснованно сказать, какие из фармакологических свойств того или иного радиопротектора являются существенными и ответственными за его специфическое радиозащитное действие.

Как известно, существующие радиопротекторы являются биологически весьма активными веществами, вызывающими разнообразные фармакологические эффекты, например цистамиин или цистеамин, которые обладают широким спектром фармакологического действия. Так, они увеличивают количество катехоламинов и понижают чувствительность к ним биохимических структур некоторых органов и тканей, обладают выраженным гликолитическим действием, понижают температуру тела, уменьшают диурез, снижают функциональную активность коры головного мозга, вызывают гипотензивный эффект, возбуждают дыхание, восстанавливают метгемоглобин, повышают потребление кислорода тканями и основной обмен и т. д.

Спрашивается, какой или какие из этих многочисленных биологических эффектов являются необходимыми, обуславливающими их специфическое радиозащитное действие, а какие — побочными?

Мы, к сожалению, до сих пор недостаточно знаем, на какие органы и ткани или системы организма дол-



жен действовать радиопротектор, чтобы обеспечить радиозащитное действие. Однако известно, что радиозащитный эффект не должен сопровождаться резкими функциональными сдвигами.

Незнание механизма радиозащитного действия протекторов затрудняет успешный поиск эффективных и приемлемых для человека противолучевых средств. Поэтому исследования, посвященные раскрытию механизма радиозащитного эффекта этих веществ, приобретают особую актуальность.

На некоторых свойствах и условиях применения радиопротекторов следует остановиться подробнее, так как они препятствуют широкому использованию их в медицинской практике.

Прежде всего следует охарактеризовать дозы препаратов. Хорошо известно, что весьма эффективные радиопротекторы оказывают свое выраженное защитное действие только при введении их в максимально переносимых дозах, вызывающих резкие функциональные изменения в организме. Более того, дозы препаратов, которые являются максимально переносимыми для человека в пересчете на 1 кг массы или в пересчете на единицу поверхности тела, значительно меньше тех доз, которые оказывают защитный эффект у животных по тесту выживаемости. Дальнейшее же повышение дозы радиопротектора у человека до уровня доз, применяемых у экспериментальных животных (даже самого чувствительного вида из них), несовместимо с жизнью. Отсюда можно сделать вывод о том, что существующие радиопротекторы не могут быть использованы в качестве индивидуальных средств защиты. Нам представляется, что такой пессимистический, категорический вывод является преждевременным и неаргументированным. В самом деле, отсутствие защитного эффекта по тесту выживаемости на животных при применении протекторов в дозах, переносимых человеком, не может служить абсолютным аргументом невозможности получения защитного эффекта у человека. Вряд ли при этом следует забывать о наличии видовой чувствительности к лекарственным препаратам, которая обеспечивает полное проявление фармакодинамического эффекта у разных видов животных при введении им различных (в расчете на 1 кг массы или на единицу поверхности тела) количеств препаратов.



Известно, что существует определенная корреляция между предельно переносимой дозой цистамина и теплопродукцией у человека и животных: чем выше интенсивность обмена веществ, тем больше доза радиопротектора.

К сожалению, до сих пор не имеется вполне адекватной модели, которая бы позволяла на людях оценивать специфическую активность препарата, причем эта модель (или тест) должна коррелировать с абсолютно бесспорным показателем — выживаемостью в эксперименте на животных. Исследования по изысканию такой модели являются первоочередными и крайне необходимыми.

Весьма желательно в сравнительном аспекте сопоставить результаты фармакологических исследований на разных видах животных при введении им оптимально защитных доз радиопротектора с теми результатами, которые наблюдаются у человека при введении аналогичного вещества, но в предельно переносимой дозе. И если будет установлено, что фармакодинамика препарата как у животных, так и у человека в качественном отношении проявляется однотипно, то, по-видимому, можно будет предполагать, что эта доза протектора будет оказывать защитное действие и у человека. Хорошо известно, что любой радиопротектор не предотвращает развития патологического процесса, а это означает, что пораженные, как получавшие, так и не получавшие радиопротектор, будут нуждаться в последующем лечении. Эффективность же терапевтических мероприятий будет зависеть не только от поглощенной дозы радиации, но и от функционального состояния организма (П. Д. Горизонтов, 1960; Е. Е. Чеботарев, 1965; А. К. Гуськова, Г. Д. Байсаголов, 1971). Есть основания также полагать, что с помощью радиопротектора можно создать в организме благоприятный фон для последующей терапии и тем самым повысить ее эффективность.

Не исключено, что комбинированное применение 2 или 3 радиопротекторов (в виде рецептуры), особенно с различным механизмом действия, позволит в известной мере смягчить нежелательные фармакологические свойства препаратов за счет уменьшения доз каждого из них.

Говоря о значении дозы протектора, нельзя забывать, что оптимальная защитная доза его для разных видов

животных  
защитная доза  
ни для мышеч  
100 мг кг, а для  
вание). Защитн  
лет у мышей 23  
50—95% при 95—  
жухин, Ф. Ю. Р  
1968).  
Следует также  
абсолютное бол  
применяющихся  
переносится в зн  
ыми. Например,  
в дозе, почти  
Поэтому доза ге  
века, не дает н  
Лечебная доза  
75 раз меньше.  
стрихнина, лечеб  
ляет 0,007—0,014  
Как правило  
ществ для чело  
для собак.  
Такая же п  
для радиопрот  
Переносимая че  
для мышей в 2  
собак — в 7—1  
Многочислен  
нические наблю  
ствуют о том,  
болезни у раз  
и человека не  
общие черты,  
поражения. И  
рее количеств  
(П. П. Саксо  
Бурназян, 196  
Следовате  
филактически  
на животных  
ным. Такой  
если модель



животных неодинакова. Так, например, оптимальная защитная доза цистамина при парентеральном введении для мышей составляет 150 мг/кг, для крыс — 100 мг/кг, а для собак — 50 мг/кг (из расчета на основание). Защитный эффект при указанных дозах составляет у мышей 25—100%, у крыс — 35—90% и у собак — 50—95% при 95—100% гибели в контроле (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; П. П. Саксонов и др., 1968).

Следует также иметь в виду и то обстоятельство, что абсолютное большинство лекарственных препаратов, применяющихся в медицинской практике, человеком переносится в значительно меньших дозах, чем животными. Например, гексенал вызывает наркоз у человека в дозе, почти в 10 раз меньшей, чем у мышей. Поэтому доза гексенала, вызывающая наркоз у человека, не дает наркоза ни у одного вида животного. Лечебная доза атропина для человека также в 60—75 раз меньше, чем для собаки. Это же касается и стрихнина, лечебная доза которого для человека составляет 0,007—0,014 мг/кг, а для собаки — 0,3 мг/кг.

Как правило, переносимые дозы лекарственных веществ для человека в 7—10 и более раз меньше, чем для собак.

Такая же примерно закономерность сохраняется и для радиопротекторов, в частности для цистамина. Переносимая человеком доза цистамина меньше таковой для мышей в 20—25 раз, для крыс — в 10—15 раз и для собак — в 7—10 раз.

Многочисленные экспериментальные данные и клинические наблюдения достаточно убедительно свидетельствуют о том, что клиническое течение острой лучевой болезни у различных видов млекопитающих животных и человека не имеет принципиальных различий и имеет общие черты, типичные для общего острого лучевого поражения. Имеющиеся некоторые различия носят скорее количественный, а не качественный характер (П. П. Саксонов, 1959; П. Д. Горизонтов, 1960; А. И. Бурназян, 1968).

Следовательно, перенос данных о лечебных или профилактических средствах, полученных в экспериментах на животных, на человека является вполне правомерным. Такой перенос был бы рискованным в том случае, если модель лучевой болезни у животных была бы



далека от лучевой болезни человека. Следовательно, если протекторы оказывают хорошее защитное действие в экспериментах на животных разных видов, то нет оснований полагать, что у человека они окажутся неэффективными.

Приведем отношение лечебных доз некоторых лекарственных веществ для собак к дозам для человека при одинаковом способе введения (П. П. Саксонов, В. В. Антипов, Б. И. Давыдов, 1968).

Препарат	Коэффициент	Препарат	Коэффициент
Адреналин	7,1	Папаверин	7,1
Анестезин	7,1	Пилокарпин	3,2
Антипирин	14,2	Амидопирин	42,8
Апоморфин	6,3	Совкаин	14,2
Атропин	71,4	Стрихнин	72,8
Гексенал	10,2	Сульгин	4,7
Темисал	5,7	Сульфазол	3,6
Кофеин	7,1	Уретан	11,2
Камфора	33,3	Цититон	7,5
Лобелин	7,1	Цистамин	10—12
Морфин	61,6	Хинин	3,5
Новокаин	7,1	Эрготин	7,1
Нитрит натрия	7,1	Эфедрин	7,1

Обращает на себя внимание и тот факт, что эффективность различных схем комплексной терапии лучевой болезни как в экспериментах на животных, так и в клинике (при несчастных случаях) не имеет существенных, принципиальных различий (П. Д. Горизонтов, 1960; Н. Н. Клемпарская, 1964; Е. Е. Чеботарев, 1965; А. К. Гуськова, Г. Д. Байсаголов, 1971).

У радиопротекторов, однако, имеется и нежелательное действие.

Так, многочисленные данные свидетельствуют о том, что цистамин и другие радиопротекторы понижают устойчивость организма к некоторым динамическим факторам полета (П. П. Саксонов и др., 1968; В. А. Козлов, Б. И. Давыдов, 1970, и др.).

Мы считаем, что это отрицательное действие радиопротекторов (общее угнетающее) можно ослабить с по-



мощью комбинированного применения их с веществами из других фармакологических групп. Само собой понятно, что эти вещества, входящие в рецептуру, не должны снижать радиозащитную активность самого протектора и не должны усиливать других отрицательных свойств его.

Создание таких радиозащитных рецептов, состоящих из радиопротекторов и других фармакологических веществ, предназначенных для снятия или уменьшения тех или иных побочных эффектов радиопротектора, является очень сложной и трудной задачей. Рациональность такой рецептуры во многом будет зависеть от выбора препаратов, от доз и их процентного соотношения и т. д. Действие лекарственных веществ при комбинированном их применении значительно усложняется, так как каждое из них действует на фоне влияния другого вещества. Кроме того, лекарственные вещества могут вступать в реакции между собой, а продукты их взаимодействия могут иметь совершенно отличную фармакодинамику. Сила и характер действия фармакологических веществ могут резко изменяться при их совместном назначении.

Как отмечалось выше, имеется много данных о комбинированном применении радиопротекторов как друг с другом, так и с другими химическими веществами, не обладающими сами по себе радиозащитными свойствами.

Ценность этих исследований в научном плане неоспорима. К сожалению, повышение с помощью комбинированного применения протекторов радиозащитной активности или снижение токсичности далеко не всегда могут увеличить шансы практического использования такой рецептуры. Например, комбинация цистамина с каким-либо метгемоглобинообразователем может дать более высокий защитный эффект, чем каждый из них в отдельности. Однако такая рецептура будет более токсичной. Вряд ли с практической точки зрения целесообразно комбинировать радиопротектор с препаратом, подобно комбинировать радиопротектор с препаратом общего действия, поскольку сам протектор уже обладает этим отрицательным свойством.

Как известно, индолилалкиламины, в частности мексамин и серотонин, при оптимальных защитных дозах вызывают резко выраженное нарушение гемодинамики, спазм сосудов и значительную гипоксию. Можно ли



устранять эти фармакологические эффекты, не изменяя при этом специфическую активность протектора? Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о том, что с помощью антагонистов серотонина или мексамина можно устранить спазм сосудов, а следовательно, и гипоксию. Однако эти антагонисты снимают и защитный эффект протекторов (П. Г. Жеребченко, 1971). Испытывались и другие вещества, направленные на снижение токсичности мексамина. В этих экспериментах также не были получены желаемые результаты. Не анализируя подробно постановку этих опытов, можно подчеркнуть, что не всегда был правильно сделан выбор препаратов, а главное, авторами были использованы слишком большие их дозы.

По мнению ряда авторов (Л. Ф. Семенов, 1967; Р. Б. Стрелков, 1967; С. П. Ярмоненко, 1969; П. Г. Жеребченко, 1971), указанные выше эксперименты с антагонистами серотонина и мексамина лишены раз-свидетельствуют о том, что в основе механизма защитного эффекта индолилалкиламинов лежит гипоксия.

В настоящее время, однако, имеется много данных, которые не укладываются в это представление и не могут быть объяснены с позиции только указанной гипотезы. Например, ряд производных триптамина, как и мексамина, суживают сосуды, но защитным эффектом не обладают (например N,N-диметилтриптамиин, индопан, и др.).

Окситоцин почти не вызывает гипоксии, но в то же время он обладает выраженным защитным эффектом. Низкий уровень напряжения кислорода при введении мексамина удерживается в течение 2 ч, а защитный эффект сохраняется менее одного часа. Мексамин оказывает защитный эффект и в опытах *in vitro* на простейших.

Все это свидетельствует о том, что и у мексамина можно с помощью создания многокомпонентной рецептуры устранить или ослабить отрицательные свойства (нарушение гемодинамики, гипоксию), сохранив его радиозащитную эффективность.

Кратковременность защитного эффекта также следует отнести к существенным недостаткам радиопротекторов. Это фармакологическое свойство затрудняет их использование при длительном (продолжительном) облучении. В условиях космоса и на следе радиоактивного



облака этот вид облучения является наиболее характерным.

Для преодоления этого недостатка теоретически возможны два пути. Первый путь — это создание дюрантных (продолженного действия) лекарственных форм. Правда, таких лекарственных средств пока еще очень мало, но это не столь уж важно, а главное то, что создать такой протектор в принципе возможно. Вторым путем — повторные многократные введения протекторов. При продолжительных облучениях, по-видимому, требуется вводить протекторы многократно. Необходимо знать, не возникнут ли трудности при многократных введениях данных веществ за счет кумуляции и тахифилаксии. Для решения этого вопроса потребуется проведение специальных исследований с целью установления максимальных интервалов между введениями протекторов, оптимальных их доз и т. д.

Таким образом, из изложенного выше следует, что проблема изыскания эффективных химических средств защиты от радиационных поражений является не только очень актуальной, но и, к сожалению, еще недостаточно разработанной. Более того, известные в настоящее время радиопротекторы далеко не совершенны и вряд ли могут быть широко рекомендованы в качестве индивидуальных средств защиты. Проблема защиты человека от радиационных поражений с помощью фармакохимических веществ — это не химера, а вполне реальная возможность. Эта возможность неоспоримо доказана многочисленными экспериментами не только на млекопитающих животных, но и почти на всех биологических объектах животного и растительного происхождения, и нет аргументированных доказательств того, что человек как биологический объект должен являться исключением.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что существующие в настоящее время трудности на пути практического внедрения радиопротекторов в медицинскую практику вполне преодолимы.

Для того чтобы указанная возможность стала действительностью, необходимо проводить исследования в широком плане и комплексно с участием специалистов, представителей различных научных дисциплин (фармакологии, химии, радиобиологии, микробиологии, генетики, терапии и др.). Поиски радиозащитных препаратов должны осуществляться как путем усовершенствования



известных протекторов, так и путем синтеза новых. Следует особо подчеркнуть необходимость проведения лабораторных экспериментов по изучению защитных химических средств на моделях, максимально приближенных к реальным условиям.

Еще раз хочется подчеркнуть, что, несмотря на всю сложность этой проблемы, она может быть и несомненно будет решена положительно, поскольку является жизненно необходимой.

Биологи  
осуществляе  
веществ. Од  
текторов не  
собны толь  
низма к раз

Такого р  
ученики И.  
(1967), В. Я  
веществами,  
ка и живот  
ляемость к  
агентов.

Адаптоге  
сущее в той  
различного  
Адаптоген  
обладать б  
вызывать м  
циях орган  
свое адапт  
фоне (И. И.

Действи  
в том смыс  
организма  
ров физич  
Действие  
чем более  
ме. И, на  
зующим д



### ГЛАВА III

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ОТ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ

---

Биологическая защита, так же как и химическая, осуществляется с помощью назначения лекарственных веществ. Однако эти лекарства в отличие от радиопротекторов не обладают специфическим действием, а способны только повышать общую сопротивляемость организма к различным неблагоприятным факторам.

Такого рода вещества Н. В. Лазарев (1961) и его ученики И. И. Брехман (1964, 1968), М. А. Розин (1967), В. Я. Русин (1969) называют адаптогенами, т. е. веществами, способными вызывать в организме человека и животных неспецифически повышенную сопротивляемость к действию очень многих повреждающих агентов.

Адаптогенное действие в принципе может быть присуще в той или иной мере лекарственным средствам различного происхождения и механизма действия. Адаптоген должен быть безвредным для организма, обладать большой широтой терапевтического действия, вызывать минимальные сдвиги в нормальных функциях организма или вовсе их не изменять и проявлять свое адаптогенное действие только на соответствующем фоне (И. И. Брехман).

Действие адаптогена должно быть неспецифично в том смысле, что должна повышаться сопротивляемость организма к вредному влиянию широкого набора факторов физической, химической и биологической природы. Действие адаптогена должно быть тем более выражено, чем более глубоки неблагоприятные сдвиги в организме. И, наконец, адаптоген должен обладать нормализующим действием независимо от направленности предшествующих сдвигов (И. И. Брехман, 1968).



Термин «биологическая защита» вряд ли можно признать удачным. Было бы, по-видимому, более правильным ее назвать «неспецифическая фармакохимическая защита», поскольку средства, применяемые при этом виде защиты, повышают общую сопротивляемость организма ко многим факторам. А защиту, осуществляемую с помощью радиопротекторов, следовало бы именовать специфической фармакохимической защитой.

Адаптогены в отличие от радиопротекторов оказывают противолучевое действие только в том случае, когда они вводятся многократно за несколько дней или даже недель до облучения и при не абсолютно смертельных лучевых поражениях. Препараты при этом назначаются в таких дозах, которые не вызывают, как правило, никаких побочных эффектов. Важно подчеркнуть, что повышение радиорезистентности наблюдается как при остром, так и при пролонгированном (протяженном), фракционированном и хроническом облучениях, чего пока не достигнуто при применении радиопротекторов.

Следует отметить и то обстоятельство, что средства биологической защиты способствуют повышению эффективности схемы комплексной терапии лучевой болезни. Для этих средств по существу не имеется противопоказаний, и они могут быть использованы почти в любых условиях.

К числу наиболее эффективных веществ этой группы относятся препараты элеутерококка колючего, женьшеня, лимонника китайского (жидкие экстракты, настойки), витаминно-аминокислотный комплекс, некоторые микроэлементы, особенно в сочетании с витаминно-аминокислотным комплексом, АТФ, дибазол и др.

В качестве иллюстрации в табл. 19 приведены экспериментальные данные о положительном действии средств этой группы на течение и исход лучевой болезни.

В группах животных, получавших препараты, не только повышался процент выживаемости и увеличивалась средняя продолжительность жизни, но и клиническое течение было более легким.

Положительный эффект женьшеня и элеутерококка наблюдался и в опытах на крысах при хроническом облучении. Характерно, что эти препараты повышают устойчивость организма и к другим неблагоприятным факторам (И. И. Брехман, 1968).

3.3. ТР

338	19
560 Р	Выж
	Сред
	жита
	ни

Примечан  
лучения.

При обсу  
ряд вопросов  
тивляемость  
неблагоприят  
(физических,  
яснить, что а  
лентностью д  
пывающий от  
мя затруднит  
ных экспери  
настоящее в  
ные, в частн  
детельствуют  
фологические  
организма, н  
кин и др., 19  
1973).

В этой гл  
виться на пе  
ксийской ги  
Пересадка  
мира изуча  
мозга для п  
ных поража  
вопросу нак  
саров и др.,  
Г. С. Стрел  
3-



Таблица 19

Эффективность жидких экстрактов корней женьшеня и элеутерококка при острой лучевой болезни белых мышей  
(И. И. Брехман, 1968)

Доза облучения	Показатели	Группа животных		
		контроль	получавшие женьшень	получавшие элеутерококк
560 Р	Выживаемость, %	45	59	75
	Средняя продолжительность жизни (сутки)	13	16	19

Примечание. Препараты назначались в течение 15 дней до облучения.

При обсуждении действия адаптогенов возникает ряд вопросов: почему, например, они повышают сопротивляемость животных к довольно широкому спектру неблагоприятных воздействий независимо от их природы (физических, химических и биологических)? Чем объяснить, что адаптоген обладает многообразием, поливалентностью действия? Дать научно обоснованный исчерпывающий ответ на эти два вопроса в настоящее время затруднительно. Они требуют проведения специальных экспериментальных исследований. Имеющиеся в настоящее время некоторые экспериментальные данные, в частности по элеутерококку и дибазолу, свидетельствуют о том, что эти препараты ослабляют морфологические нарушения и биохимические реакции организма, наблюдаемые при стрессе (В. Д. Рогозин и др., 1967; И. И. Брехман, 1968; Н. И. Гвоздева, 1973).

В этой главе мы считаем уместным коротко остановиться на пересадке костного мозга и применении гипоксической гипоксии в условиях облучения.

**Пересадка костного мозга.** Во многих лабораториях мира изучается возможность использования костного мозга для профилактики и терапии тяжелых радиационных поражений. К настоящему времени по данному вопросу накопилась обширная литература (А. А. Богдасаров и др., 1961; М. О. Раушенбах, И. Л. Чертков, 1965; Г. С. Стрелин, Н. К. Шмидт, 1965; А. К. Гуськова,



Г. Д. Байсоголов, 1971; Дж. Томсон, 1964; Г. С. Стрелин и др., 1965, 1967).

Эффективность пересадки костного мозга была успешно продемонстрирована на мышах, крысах, морских свинках, кроликах и хомяках. В экспериментах же на собаках и обезьянах результаты были не всегда благоприятными. Попытки сохранить жизнь обезьянам и собакам, получавшим смертельную дозу облучения, путем пересадки костного мозга в большинстве случаев оказывались безуспешными.

Весьма обнадеживающие результаты у этих животных были получены лишь при применении ауто- или изологичного костного мозга. У собаки или обезьяны до облучения брали костный мозг, который хранили в соответствующих условиях, а затем вводили (до или после облучения) тому же животному.

Как хорошо известно, костный мозг применяли и у людей для лечения острой лучевой болезни. Здесь имеются в виду 6 человек, пострадавших в результате аварии реактора в Югославском ядерном центре. Все пострадавшие на следующий день были доставлены в Париж и помещены в отдел радиопатологии Института имени П. Кюри для обследования и лечения. У 5 из 6 пострадавших исход был благоприятный (Ж. Матэ, 1962). Однако на основании этих 5 случаев делать какие-либо выводы пока еще очень рано. Остается также неясным, почему в экспериментах на животных эффективность трансплантации костного мозга резко снижается, если она проводится через 1—2 дня после облучения, в то время как указанным пострадавшим костный мозг был введен внутривенно на 25-й день после облучения. Если бы пострадавшие действительно получили смертельную дозу облучения, то они погибли бы в течение этого срока. Поэтому трудно сказать, явилась ли пересадка костного мозга причиной спасения их жизни. Кроме того, все пострадавшие получали антибиотики, витамины, им делали переливание крови. Вполне естественно, что терапевтические мероприятия могли оказать положительное действие на исход заболевания. По совершенно справедливому мнению Дж. Томсона (1964), применение гомологичного костного мозга при облучении людей в сублетальных дозах может оказаться не только бесполезным, но даже опасным ввиду развития реакции несовместимости.

Влияние гипоксии и рентгенов

Доза облучения, Р	Процент выживших при дозе	
	вздуха	
600		
800	63	
1000	0	
	0	



Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что вопрос об использовании костного мозга (особенно гомологичного) в медицинской практике для лечения или профилактики радиационных поражений остается еще далеко не решенным.

Пересадка аутологичного костного мозга у людей при облучении, по-видимому, может оказаться эффективной. Однако она вряд ли представляет практическую ценность для защиты больших групп людей, но окажется полезной для небольших групп, которые подвергнутся воздействию определенной дозы облучения, например, при космических полетах. У каждого космонавта до полета может быть взят костный мозг, который будет храниться в замороженном состоянии в глицерине и вводиться после облучения (Дж. Томсон, 1964).

Это высказывание Дж. Томсона в его общем виде является безусловно справедливым. Однако в настоящее время дать однозначный утвердительный ответ о возможности использования костного мозга для космонавтов при космических полетах не представляется возможным. Очень много вопросов в этой области еще остаются нерешенными. Например, способы и сроки хранения костного мозга, пути и метод введения (в условиях космического корабля), показания и противопоказания к его применению и т. д. Все эти вопросы требуют проведения тщательных специальных экспериментальных и клинических исследований. Без наличия достаточных научно обоснованных данных не может быть и речи о практическом использовании костного мозга для космонавтов.

Таблица 20

*Влияние гипоксии на выживаемость крыс, облученных рентгеновскими лучами. (Dowdy e. a., 1950)*

Доза облучения, Р	Процент выживаемости при дыхании		Доза облучения, Р	Процент выживаемости при дыхании	
	воздухом	5% кислородом		воздухом	5% кислородом
600	63	100	1200	0	81
800	0	100	1400	0	29
1000	0	91			



**Гипоксия.** Экспериментально на разных видах животных доказано, что недостаток кислорода в окружающей среде в значительной степени повышает устойчивость организма к радиации. В табл. 20 приведены данные, полученные Dowdy с соавторами (1950) в опытах на крысах.

Из табл. 20 видно, что при высокой степени кислородной недостаточности часть животных выживает при сверхсмертельных дозах облучения.

Хорошее защитное действие при гипоксии было выявлено и в тех случаях, когда содержание кислорода в окружающей среде было равно 7—10%, причем защитный эффект гипоксии экспериментально доказан не только на мелких лабораторных животных, но и на собаках и обезьянах, а также на людях при рентгено-радиотерапии злокачественных новообразований (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; З. М. Бак, 1968; Дж. Томсон, 1964).

К сожалению, при таком низком содержании кислорода (до 10%) животные, а особенно человек, могут находиться очень ограниченное время. Правда, это время пребывания человека в условиях гипоксической гипоксии, судя по литературным данным, по-видимому, можно продлить за счет предварительной адаптации к гипоксии и применения лекарственных веществ.

В монографии П. В. Васильева с соавторами (1971) показано, что целый ряд витаминных препаратов, а также АТФ, АКТГ и гормоны коры надпочечников, гамма-аминомасляная кислота, аминазин, дибазол и др. повышают устойчивость организма животных и человека к гипоксии. Правда, не известно, как большинство указанных препаратов влияет на переносимость организмом последующего радиационного воздействия.

При этом нужен такой препарат, который повысил бы устойчивость организма к гипоксии и в то же время сохранил ее высокую радиозащитную эффективность. Однако нам представляется, что гипоксию (в виде 10% содержания кислорода во вдыхаемом воздухе), по-видимому, можно рекомендовать в практику авиационной и космической медицины в качестве средства защиты от ионизирующей радиации, но только в тех случаях, когда очень велика мощность дозы при сравнительно коротком времени ее воздействия (например, пролет через радиоактивное облако).



#### ГЛАВА IV

### КОМБИНИРОВАННАЯ ЗАЩИТА С ПОМОЩЬЮ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Эффективность локальной защиты экспериментально доказана на всех видах лабораторных животных и при различных видах ионизирующей радиации. Экранирование частей тела и особенно области живота при общем облучении не только повышает процент выживаемости животных, но и существенно облегчает клиническое течение лучевой болезни, снижает тяжесть и частоту проявления основных синдромов лучевого поражения (Б. Л. Разговоров, 1971; Б. Л. Разговоров, Н. И. Коннова, 1971).

Некоторые исследователи считают, что любая не поврежденная излучением биологическая ткань в состоянии содействовать более легкому течению лучевой реакции. Это положение, по-видимому, является справедливым лишь при относительно небольших поражающих дозах. При дозах, вызывающих гибель подавляющего числа животных, наиболее устойчивое действие на последующее течение лучевой болезни оказывает экранирование радиочувствительных органов, в первую очередь костного мозга, селезенки и тонкого кишечника (Б. Л. Разговоров, В. С. Морозов, 1962; Б. Л. Разговоров и др., 1971; Jacobson e. a., 1952).

Несмотря на некоторые различия в результатах, полученных разными авторами, основной вывод, вытекающий из исследований, не вызывает сомнения. Экранирование отдельных органов или областей тела при общем рентгено- или гамма-облучении животных представляет собой эффективный метод, позволяющий ослаблять проявления лучевой реакции и снижать частоту смертельных исходов при больших дозах облучения.

Локальная защита оказалась высокоэффективной при хроническом фракционированном облучении. Более



того, защитный эффект экранирования в условиях хронического облучения значительно выше, чем при остром однократном облучении (Г. С. Стрелин, 1967).

Л. Джекобсон с соавторами (1952) показали, что радиорезистентность мышей, облученных с экранированием селезенки, возрастает в большей степени при введении им перед облучением эстрогена или цистамина.

За последние годы опубликован ряд работ по совместному применению локальной защиты и некоторых лекарственных средств, главным образом радиопротекторов (В. С. Баркая, 1967; М. В. Васин и др., 1971; Б. Л. Разговоров и др., 1971; А. М. Русанов, 1968; П. П. Саксонов и др., 1968).

В большинстве этих работ убедительно показано, что при облучении животных с экранированием частей тела специфическая эффективность радиопротекторов из класса аминотиолов и индолилалкиламинов значительно повышается. Это повышение их эффективности в условиях действия на животных абсолютно смертельных доз радиации особенно отчетливо проявляется в тех случаях, когда препараты применялись в малых дозах (по сравнению с общепринятыми) и при использовании «малоэффективных» экранов (табл. 21, 22, 23).

Таблица 21

Влияние экранирования и протекторов на выживаемость облученных\* крыс (В. С. Баркая, 1967)

Вид защиты	Доза препарата, мг/кг	Число крыс	Выживаемость по срокам, дни после облучения			Выживаемость к 30-му дню, %
			6	12	30	
Контроль облучения	—	31	8	0	0	0
Цистамин **	100	43	37	6	5	12
Мексамин **	30	35	20	8	4	12
Экран **	—	40	28	11	7	18
Экран+мексамин	30	35	33	28	25	70
Экран+цистамин	100	44	44	34	33	75

\* Рентгеновское облучение при дозе 900 Р.

\*\* Препараты вводили внутривенно за 10 мин до облучения. Голова экранировалась свинцовой пластинкой толщиной 5 мм.



Таблица 22

Выживаемость облученных крыс при различных методах защиты  
(Б. Л. Разговоров и др., 1971)

№ группы	Вид защиты	Число крыс	Выживаемость		Средняя продолжительность жизни погибших крыс ( $M \pm m$ ), сутки
			абс.	$\%(M \pm m)$	
1-я	Контроль облучения *	138	1	$0,7 \pm 0,7$	$8,1 \pm 0,2$
2-я	Экранирование живота ****	137	37	$27,0 \pm 3,8$	$12,9 \pm 0,5$
3-я	Цистамин + АЭТ (по 50 мг/кг)	17	12	$70,6 \pm 11,1$	$21,2 \pm 3,3$
4-я	Цистамин + АЭТ (по 50 мг/кг) + экранирование живота	21	20	$95,2 \pm 4,7$ **	12,0
5-я	Цистамин + АЭТ (по 25 мг/кг)	48	3	$6,3 \pm 3,5$	$10,2 \pm 0,6$
6-я	Цистамин + АЭТ (по 25 мг/кг) + экранирование живота	48	29	$60,4 \pm 7,1$ ***	$18,6 \pm 1,4$
7-я	Цистамин (50 мг/кг)	60	2	$3,3 \pm 2,3$	$10,3 \pm 0,5$
8-я	Цистамин (50 мг/кг) + экранирование живота	60	38	$63,6 \pm 6,2$ ***	$15,7 \pm 1,5$
9-я	Цистамин (25 мг/кг)	113	3	$2,7 \pm 1,5$	$9,5 \pm 0,3$
10-я	Цистамин (25 мг/кг) + экранирование живота	120	59	$49,1 \pm 4,6$ ***	$12,9 \pm 0,6$

\* Во всех опытах применялось гамма-облучение в дозе 1000 Р.

\*\* Различие статистически достоверно только при экранировании живота.

\*\*\* Различие статистически достоверно и при экранировании живота, и при применении препаратов в той же дозе.

\*\*\*\* Экран: свинцовая пластинка шириной 2 см, толщиной 3 см.

Следует, однако, подчеркнуть, что эффективность комбинированной защиты находится в зависимости от дозы облучения («костномозговая» или «кишечная» форма лучевой болезни), от локализации экрана, от массы экранированных тканей, от избранного радиопротектора (Б. Л. Разговоров, В. В. Антипов, 1971).

Нами также проводились исследования по отработке комбинированной защиты от поражающего действия облучения протонами. Эксперименты выполнены на собаках, подвергавшихся облучению протонами с энергией 240 Мэв на синхроциклотроне ОИЯИ (г. Дубна), мощность дозы 0,7—1,3 Р/с.



Таблица 23

Выживаемость облученных крыс при различных видах защиты  
(Б. Л. Разговоров и др., 1971)

Доза гамма- облучения и мощность дозы	Вид защиты	Число крыс	Выживаемость		Средняя продолжи- тельность жизни погибших крыс ( $M \pm m$ ), сутки
			абс.	% ( $M \pm m$ )	
100 Р	Контроль облучения	72	0	0	$8,2 \pm 0,3$
10,7—13,5 Р/мин	Экранирование живота	66	20	$30,3 \pm 5,7$	$13,4 \pm 0,8$
	» головы	29	3		
	Цистамин (50 мг/кг)	60	2	$3,3 \pm 2,3$	$10,3 \pm 0,5$
	» (50 мг/кг) + экранирование живота	30	24	$80,0 \pm 7,34$	$14,2 \pm 2,7$
	Цистамин (50 мг/кг) + экранирование головы	39	32	$82,1 \pm 6,1 *$	$15,7 \pm 3,2$
	Контроль облучения	60	0	0	$5,7 \pm 0,3$
925—945 Р 33,7—33,8 Р/мин	Экранирование живота	48	8	$16,7 \pm 5,4$	$14,1 \pm 1,0$
	» головы	48	6	$12,5 \pm 4,8$	$6,2 \pm 0,7$
	Цистамин (25 мг/кг)	36	0	0	$8,8 \pm 0,4$
	Цистамин (25 мг/кг) + экранирование живота	36	17	$47,2 \pm 8,3 *$	$13,3 \pm 1,3$
	Цистамин (25 мг/кг) + экранирование головы	36	16	$44,4 \pm 8,3 *$	$10,8 \pm 1,5$
	Мексамин (5—6 мг/кг)	54	2	$3,7 \pm 2,6$	$8,8 \pm 0,6$
	» (5—6 мг/кг) + экранирование головы	52	19	$36,5 \pm 6,7 **$	$10,1 \pm 1,2$
	Мексамин (5—6 мг/кг) + экранирование живота	60	46	$76,5 \pm 5,5 **$	$16,3 \pm 1,8$

\* Различие статистически достоверно как в отношении цистамин, так и экранирования головы и живота.

\*\* Различие статистически достоверно как в отношении мексамин, так и экранирования головы и живота.

Подопытными животными служили 61 собака (самцы и самки) в возрасте 1½—4 года, с массой тела 6—9 кг. Животные были разделены на 7 групп (табл. 24). Собак облучали в положении лежа, фиксированными в станке. Экранировали область таза с помощью 2—3 свинцовых блоков шириной 10 см (толщина каждого 5 см). Путем подбора режима облучения доза за экраном составляла 150, 200 и 250 рад, соответственно остальная масса тела (85%) облучалась в дозах 445, 435 и 425 рад. Среднетканевая доза во всех случаях составляла 400 рад.



В случае общего облучения доза также равнялась 400 рад. В качестве радиопротектора использовали мексамин, который применяли в водном растворе в дозе 75 мг/кг по основанию. Препарат вводили через зонд в желудок за 20—30 мин до облучения.

В табл. 24 приводятся данные о выживаемости собак всех опытных групп. Полученные результаты показывают, что введение мексамина в указанной дозе перед облучением не увеличило выживаемости собак по сравнению с контролем. Однако у них в первые 7—10 сут все-таки наблюдался защитный эффект, о чем свидетельствовало не такое резкое снижение числа лейкоцитов в периферической крови.

Таблица 24

*Выживаемость подопытных собак при экранировании и введении мексамина (доза облучения 400 рад)*

№ группы	Количество рад за экраном	Количество собак в группе	Дни гибели	Пало к 60-м суткам	Средняя продолжительность жизни павших собак, дни	Выжило к 69-м суткам	
						абс. число	%
1-я Контроль		13	11—17-й	13	$13,5 \pm 0,5$	0	0
2-я Мексамин		7	12—19-й	7	$14,9 \pm 1,1$	0	0
3-я Экран (150)		9	—	1	—	9	100,0
4-я Мексамин+экран (150)		13	18-й	0	—	12	92,3
5-я Экран (200)		3	—	0	—	3	100,0
6-я Экран (250)		8	11—19-й	7	$15,3 \pm 1,1$	1	12,5
7-я Мексамин+экран (250)		8	12—20-й	5	$15,5 \pm 1,7$	3	35,5

При применении у собак локальной защиты (доза за экраном 150 или 200 рад) был обнаружен высокий защитный эффект при облучении их в абсолютно смертельной дозе. Назначение же радиопротектора в условиях, когда остаточная доза за экраном, защищающим участок костного мозга области таза, равна 150 рад, нецелесообразно. Эффективность защищенного участка костного мозга (15% массы тела) при дозе за экраном 250 рад уже становится недостаточной, чтобы спасти собак от острой лучевой болезни, вызванной облучением протонами в дозе 400 рад. Это видно по выживаемости



собак 6-й группы. Именно в этих условиях начинает проявляться эффект комбинированной защиты. Следовательно, логично предположить, что в условиях летального облучения протонами высоких энергий в дозе, вызывающей костномозговую характер течения острой лучевой болезни, снижение дозы облучения, приходящейся на участок тела, в объеме которого содержится 15% костного мозга (например, область таза), с помощью экранирования и использования протектора (комбинированная защита) является перспективным методом защиты организма.

Из приведенных в табл. 21—24 данных видно, что радиопротекторы в комбинации с локальной защитой оказывают более выраженный противолучевой эффект, чем каждый из этих видов защиты в отдельности. Более того (особенно важно!), такой способ комбинированной защиты позволяет уменьшить дозировку препарата в 2—4 раза (у животных), уменьшить массу и габариты экрана.

Имеются отдельные сообщения и о том, что локальная защита повышает терапевтическую эффективность гемопозитических препаратов и антибиотиков (А. М. Русанов, 1968). Крайне желательно, чтобы исследования в этом направлении проводились более систематически и целенаправленно, чем это было до сих пор.

Не следует доказывать, что исследования по изучению комбинированного применения локальной защиты и радиопротекторов, а также других лечебных средств имеют не только научное значение, но и большую практическую ценность.

Метод комбинированной защиты может найти широкое применение, особенно в космической медицине.

Как известно  
щитными свойст  
соединений, кото  
кую эксперимент  
спробацию, оказ  
влияние на важ  
кле системы орга

Между тем в  
к проблеме хими  
чений незаслуже  
логам принадле  
защиты живых  
денция до облуче

Сведения по  
ставлены в дов  
чественных и  
тальных работ  
росам все еще  
фии В. И. Кузи  
фармакологии  
лов; монограф  
и П. Г. Жереб  
торые вопросы  
аминотиолов,  
рами (1967, 1

В то же  
вля на орга  
значение, ос  
го эффекта  
щитных сре  
гического д



## ГЛАВА V

### ФАРМАКОЛОГИЯ РАДИОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ

Как известно, все вещества, обладающие радиозащитными свойствами, особенно из тех групп химических соединений, которые в настоящее время прошли широкую экспериментальную проверку и отчасти клиническую апробацию, оказывают выраженное фармакологическое влияние на важнейшие физиологические и биохимические системы организма.

Между тем внимание широкого круга фармакологов к проблеме химической защиты от ионизирующих излучений незаслуженно ограничено, хотя именно фармакологам принадлежит приоритет в открытии возможности защиты живых организмов от радиации с помощью введения до облучения химических веществ.

Сведения по фармакологии радиопротекторов представлены в довольно многочисленных публикациях отечественных и зарубежных авторов. Однако фундаментальных работ в литературе по этим очень важным вопросам все еще недостаточно, за исключением монографии В. И. Кузнецова и Л. И. Танк (1966), посвященной фармакологии и клиническому применению аминотиолов; монографий П. П. Саксонова с соавторами (1968) и П. Г. Жеребченко (1971), в которых рассмотрены некоторые вопросы фармакологии индолилалкиламинов и аминотиолов, а также обзоров В. С. Шашкова с соавторами (1967, 1971).

В то же время фармакологический анализ их действия на организм животных и человека имеет большое значение, особенно для выяснения механизмов защитного эффекта препаратов, направленного синтеза радиозащитных средств и расшифровки отдельных сторон биологического действия радиации.



Нами предпринята попытка обобщить литературные и собственные экспериментальные данные по фармакологии радиозащитных средств, накопленные за последние 10—15 лет.

В настоящее время имеется большое количество веществ, которые оказывают радиозащитный эффект в той или иной степени. Сведения о них достаточно подробно отражены в каталогах Huber, Spode (1961, 1963), Л. А. Тиунова с соавторами (1961, 1964). В них можно найти подробные сведения о защитном эффекте того или иного препарата у различных видов животных на молекулярном и клеточном уровнях и в модельных системах.

Из-за малого терапевтического диапазона радиопротекторов для получения оптимального радиозащитного эффекта препараты обычно вводят в организм в сравнительно высоких дозах, токсических или близких к ним. Влияние больших доз радиопротекторов сопровождается реакциями со стороны всех (или почти всех) систем организма. Ни для одной группы радиопротекторов не существует в настоящее время четких критериев для разделения многообразных физиологических реакций, возникающих при введении радиопротекторов, на необходимые для осуществления защиты и побочные, не влияющие на защитное действие. Однако при использовании доз препаратов, не вызывающих заметных физиологических сдвигов, резко ослабляется или совсем не проявляется защитный эффект.

Несомненно, что токсичность радиопротекторов, как и других прочих фармакологических (лекарственных) веществ, во многом определяется способом введения их в организм. В опытах на мелких лабораторных животных (мыши, крысы), на которых проведено большинство радиобиологических экспериментов, исследуемые вещества вводили, как правило, внутрибрюшинно, а крупным животным (собаки, обезьяны, овцы, свиньи) — внутривенно. Снижение эффективности радиозащитных средств или полное исчезновение противолучевых свойств у ряда препаратов при введении внутрь зависит, по-видимому, от более медленного всасывания или разрушения вещества в желудочно-кишечном тракте. Естественно, что при энтеральном применении токсичность препаратов, как правило, ниже, чем при парентеральном, а вводимые дозы в 2—3 раза больше.



При решении вопроса о связи основного, защитного и побочного токсического действия радиопротекторов, очевидно, целесообразно проводить количественное изучение и сопоставление зависимости этих эффектов от дозы вещества.

Вероятно, большинство физиологических реакций, возникающих в организме при введении радиозащитных средств, преимущественно из группы меркаптоаминов, не связано с защитным эффектом. Но нельзя не считаться и с тем, что они всегда наблюдаются в тех случаях, когда вещество оказывает защитное действие.

При изучении механизма действия радиопротекторов интерес представляют реакции, протекающие в течение первых 30—60 мин после их введения, поскольку только в пределах этого периода наблюдается оптимальный защитный эффект у большинства известных препаратов.

Нельзя не отметить, что в литературе по радиобиологии в основном представлены работы, посвященные изучению фармакологических свойств и роли в механизмах противолучевой защиты препаратов, относящихся к серо-содержащим соединениям (аминотиолы, АЭТ и их производные). Фармакология же индолилалкиламинов в радиобиологическом аспекте разработана в меньшей степени. Таким образом, открытие противолучевых свойств среди меркаптоалкиламинов и индолилалкиламинов обогатило фармакологию рядом новых веществ, действие которых на организм с точки зрения фармакологии ранее было мало известно.

### **Общее действие и токсичность радиопротекторов**

Данные по общей токсичности, полученные в различных отечественных и зарубежных лабораториях, по абсолютным цифровым значениям обычно не согласуются (З. Бак, 1968). Однако в пересчете на основание веществ или на поверхность тела животного данные по токсичности отличаются в пределах десятков мг/кг, что делает их более или менее сопоставимыми. Из приводимых ниже результатов, следует, что эти расхождения могут быть связаны с отсутствием стандартных условий проведения опытов, с чистотой препаратов, возрастом, полом и линией животных, использованных в экспериментах, их содержанием, сезоном и т. д.



Испытанию любого химического вещества на радиозащитную активность непременно предшествует определение токсических и переносимых доз. Обычно в таких случаях, особенно для вновь синтезированных препаратов, ограничиваются установлением максимально переносимой дозы. Отборочные эксперименты при облучении в абсолютно смертельной дозе проводят с переносимой дозой вещества и более низкими дозами (на 25, 50 и 75%). Это оказывается достаточным для приблизительной оценки радиозащитной активности вещества или группы веществ.

Для определения токсичности потенциальных защитных веществ, как правило, пользуются методом, получившим название «метод вверх и вниз», разработанным Dixon и Mood (1948). По этому методу  $LD_{50}$  может быть установлена с точностью 5% всего на 10 животных (Kimball e. a., 1957). Но, как считает Дж. Томпсон (1964), этот метод применим лишь в том случае, когда выживаемость подопытных животных определяется в течение 1 ч после введения вещества. Указанный метод может быть использован для грубой оценки токсичности и переносимости больших серий препаратов. Естественно, что для веществ с малой радиозащитной активностью или ее отсутствием установление более точных токсикологических характеристик, особенно фармакологических свойств, не проводится. А между тем возможно, что среди них имелись вещества, представляющие потенциальное практическое значение для биологии и медицины (гипотензивные, противоопухолевые средства и т. д.).

Поэтому целесообразно проводить подробный фармакологический скрининг для каждого вновь синтезированного вещества.

Для веществ, эффективность которых достаточно высока и они представляют теоретический и практический интерес, токсичность устанавливается более точно.

В литературе описан ряд методов, которые позволяют достаточно точно установить величину  $LD_{50}$  химических веществ. Однако наиболее приемлем для этих целей метод пробит-анализа Литчфильда и Уилкоксона, позволяющий определить наклон кривой смертности от  $LD_{50}$  до  $LD_{100}$  с применением номограмм Рота. Этот метод наряду с другими подробно описан в монографии М. Л. Беленького (1959).



Ниже приводятся сведения об общем действии и токсичности радиопротекторов, относящихся к различным классам химических веществ, у различных животных при различных путях введения в организм.

### Серосодержащие препараты и другие вещества

**Цистеин.** Цистеин и восстановленный глутатион были первыми препаратами, оказавшими выраженное противолучевое действие при рентгеновском облучении. При внутрибрюшинном введении ЛД<sub>50</sub> глутатиона, по данным Doherty с соавторами (1957), для мышей составляет 1,75 г/кг, защитная доза — 1,5 г/кг. По данным З. Бака (1968), ЛД<sub>50</sub> цистеина у мышей при указанном пути введения была равна 7 г/кг, а защитная доза — 500 мг — 1 г/кг.

Оптимальной защитной дозой L-цистеина для мышей Goldie с соавторами (1951) при внутрибрюшинном, подкожном и внутривенном введении считают 125—250 мг/кг. При его применении получен удовлетворительный защитный эффект (20—45%). У крыс защитное действие при внутрибрюшинной инъекции и введении L-цистеина внутрь (40—90%) равно 125—180 мг/кг (В. Г. Яковлев, И. И. Иванов, 1958; В. Г. Яковлев, Л. С. Исупова, 1960; Koffler, Baldini, 1958). Стопроцентную защиту у сонь при внутрибрюшинном введении этой аминокислоты в дозе 500 мг/кг обнаружили Gray с соавторами (1952).

Собаки переносят без видимых токсических проявлений L-цистеин в дозах 500 и 820 мг/кг при внутрибрюшинном и внутривенном введении соответственно с небольшим защитным эффектом (В. Г. Яковлев, И. И. Иванов, 1958). N-ацетилцистеин в дозе 150 мг/кг повышает выживаемость животных (H. Langendorf e. a., 1954). Однако этот препарат значительно более токсичен, чем цистеин.

Достаточно эффективным радиопротектором является восстановленный глутатион. При внутрибрюшинном введении мышам и крысам в дозах 800—1000 мг/кг глутатион обладает умеренным защитным действием (Champan e. a., 1950; Patt e. a., 1950; Bacq, Alexander, 1955). В другой работе Champan и Cronkite (1950) в качестве эффективных доз глутатиона приводят 1600—4000 мг/кг.



**Цистеамин ( $\beta$ -меркаптоэтиламин, МЭА).** Различные соли цистеамина отличаются друг от друга токсичностью. Наиболее токсичными являются цистеамин гидрохлорид и салицилат.

Сходные результаты были получены В. Е. Белаем, П. В. Васильевым и П. П. Саксоновым (1960); ЛД<sub>50</sub> при внутрибрюшинном введении для гидрохлорида составляла 265 мг/кг, гидробромида — 240 мг/кг, никотината — 368 мг/кг, аскорбината — 374 мг/кг, салицилата — 169 мг/кг.

Все соли цистеамина при внутривенном или внутрибрюшинном введении в токсических дозах вызывают возбуждение животных, учащение дыхания, клонические судороги. Через 10—20 мин развивается адинамия и затрудненное дыхание. У собак и кошек возникают обильное слюноотечение, повторная рвота. Смерть животных наступает от остановки дыхания.

В работе Koch и Schwarze (1957) для цистеамина основания даются следующие величины токсичности: минимальная летальная доза для мышей — 167 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> —  $247 \pm 11,5$  мг/кг, абсолютная летальная доза — 377 мг/кг. По А. М. Русанову (1962), ЛД<sub>50</sub> для гидрохлорида цистеамина равна 325 мг/кг. Оптимально защитная доза цистеамина для мышей при внутрибрюшинном введении составляет 150 мг/кг из расчета на основание, а при назначении внутрь — 400 мг/кг.

Судороги у крыс и гибель отдельных животных наступали при внутрибрюшинном введении 80—100 мг/кг цистеамина салицилата, 110—125 мг/кг гидрохлорида, 150—165 мг/кг гидробромида и никотината, 165 мг/кг аскорбината. У кроликов цистеамина салицилат при внутривенном введении вызывал судороги в дозе 35—50 мг/кг (В. Е. Белаи и др., 1960).

Для крыс ЛД<sub>50</sub> этого препарата по Васц составляет 232 мг/кг внутрибрюшинно, для кроликов при внутривенном введении — 150 мг/кг (Васц е. а., 1955).

Без видимых изменений кролики переносят ежедневное внутривенное введение цистеамина в дозах 33 мг/кг в течение 15 дней, морские свинки за 11 дней — суммарную дозу 693 мг/кг.

Л. И. Танк нашла, что кролики хорошо переносят ежедневное введение гидрохлорида цистеамина (40 мг/кг в расчете на основание внутривенно) в течение 10 дней (цит. по В. И. Кузнецову, Л. И. Танк, 1966).



У собак при внутривенном введении цистеамина в дозе 100 мг/кг были отмечены возбуждение, рвота, клонические судороги, атаксия, характерные колебательные движения передней части тела; затем наступала общая депрессия, ослабление болевой чувствительности, резкая гипотония, брадикардия, диарея и периодическая стимуляция дыхания, сменяемая угнетением. Наркотические вещества предотвращали вызываемую им рвоту и судороги, но не влияли на реакцию сердечно-сосудистой системы (Mundy, Heiffer, 1960).

**β-Меркаптопропиламин (МПА).** Меркаптопропиламин менее токсичен по сравнению с цистеамином: ЛД<sub>50</sub> при внутрибрюшинном введении для мышей равна 850 мг/кг. Оптимальная защитная доза составляет 500 мг/кг (А. М. Русанов, 1962). Более подробные сведения по биохимии и фармакологии МПА приведены в монографии Е. Ф. Романцева (1968). При внутривенном введении его ЛД<sub>50</sub> для мышей находится в пределах 470 мг/кг. Внутривенное введение гидрохлорида МПА мышам, крысам и кроликам в дозе 150 мг/кг не вызывает видимых изменений в поведении животных. При назначении его в дозе 200 мг/кг наступает вялость, учащение дыхания, появление тремора у отдельных животных с нормализацией общего состояния через 1½—3 ч.

Гибель крыс отмечается при дозах около 400 мг/кг. Чувствительность молодых крыс (35—40 г) почти не отличается от чувствительности половозрелых (150 г). Повторное внутрибрюшинное введение крысам МПА в дозе 200 мг/кг в течение 5 дней не вызывало заметных изменений в поведении животных (С. С. Либерман, цит. по Е. Ф. Романцеву, 1968). Защитная доза МПА для крыс в экспериментах Е. Ф. Романцева при внутрибрюшинном введении составляет 300 мг/кг. При введении внутрь МПА не обладает защитным действием. Защитная доза для собак при подкожном введении его равна 100 мг/кг. МПА у собак проявляет большую токсичность, чем цистеамин: ЛД<sub>50</sub> составляет 125 мг/кг, защитная доза — 90 мг/кг (Doherty e. a., 1957).

N-Алкил- и N-арилпроизводные цистеина и цистеамина в радиозащитном отношении оказались веществами, менее эффективными, гораздо более токсичными, за исключением цистеамин-N-уксусной кислоты. Фармакология этой большой группы веществ практически не изучена в связи с отсутствием практического интереса.



Менее эффективными радиопротекторами являются и N-ацилпроизводные указанных препаратов, хотя переносимые дозы их составляют около 150—250 мг/кг. Сводка о защитном эффекте препаратов этой и других групп в суммарном виде представлена в монографиях А. С. Мозжухина, Ф. Ю. Рачинского (1964) и З. Бака (1968).

Малоэффективными протекторами были и тиоэфиры S-алкилзамещенных цистеамина типа  $H_2N-CH_2-S-R$ ; N,N-диметильные и диэтильные производные S-арилцистеамина оказались вовсе неэффективными. Из-за высокой токсичности этих соединений максимально переносимые дозы для мышей составляют 0,05—1 ммоль/кг, что в 2 раза меньше аналогичной дозы цистеамина (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; Дж. Томсон, 1964).

**Цистамин.** Токсичность цистамина и применяемые радиозащитные дозы примерно составляют те же величины, что и для цистеамина (МЭА).

По нашим данным,  $LD_{50}$  цистамина для мышей при внутрибрюшинном введении соответствует 233 мг/кг основания. Материалы Koch и Schwarze (1955) свидетельствуют о том, что  $LD_{50}$  для мышей при таком же способе введения составляет 215 мг/кг, а для крыс — 126,4 мг/кг. З. Бак (1968) приводит данные Maisin и др. (1964), по которым  $LD_{50}$  цистамина у крыс при внутрибрюшинном введении была равна 126,4 мг/кг, а при введении внутрь — 1035 мг/кг. В. А. Козлов (1965) установил, что гидробромид цистамина в опытах на мышах несколько менее токсичен, чем гидрохлорид. При длительном скормливании цистамина с пищей (до 0,5%) в течение 20—27 дней ряд авторов (Mitchell, 1935; Wellers, 1954; З. Бак, 1968) не обнаружили вредного действия препарата. Наоборот, Sebrell и Daft (1959) наблюдали гибель молодых крыс, к корму которых был примешан цистамин (0,5%). Гибель наступала через 12—19 дней после начала применения препарата. Эти данные противоречат также результатам других авторов (Vasq, Ronlot, 1955; Vasq, 1956), которые скормливали цистамин молодым крысам (0,67% по основанию) в течение 45 дней и более. Указанные исследователи констатировали лишь небольшое отставание в прибавке массы тела по сравнению с контрольными животными.

Защитная доза препарата для мышей и крыс при внутрибрюшинном введении равна 150 мг/кг, при введе-



нии мышам внутрь — 400—600 мг/кг, крысам — 600 мг/кг (Alexander, Basq e. a., 1955; Langendorff, 1954).

С. П. Ярмоненко (1969) в качестве оптимальной защитной дозы цистамина при внутрибрюшинном введении мышам приводит 150 мг/кг, для крыс — 100 мг/кг, при введении внутрь — 400 и 225 мг/кг соответственно (что подтверждается и нашими данными).

Собаки удовлетворительно переносят цистамин в дозе 60 мг/кг при внутривенной инъекции с получением защитного эффекта в пределах 40% (А. С. Мозжухин, Ю. Ф. Рачинский, Л. И. Танк, 1961).

При парентеральном введении цистамина в токсических дозах у всех видов животных развиваются судороги с последующей общей адинамией и параличом центральной нервной системы. Смерть, как правило, наступает от остановки дыхания. Однако паралич дыхания не является единственной причиной гибели животных, поскольку применение искусственного дыхания не спасает животных от гибели при введении токсичных доз аминотиолов (Mundy, Heiffer, 1960; Mundy e. a., 1961). В этом отношении существенное значение имеет нарушение гемодинамики и сердечной деятельности, о чем будет сказано в соответствующих разделах.

У собак, кошек и обезьян после введения цистамина внутрь возникают обильное слюноотечение, отказ от корма, рвота, диарея, адинамия. Применение препарата с обволакивающими веществами, местными анестетиками или в капсулах не предотвращали его рвотного действия. Рвота наступала и при введении цистамина через фистулу в тонкий кишечник. Аминазин (Л. И. Танк, 1961; В. С. Шашков и др., 1966) и пиридоксин (Л. А. Тиунов, А. С. Мозжухин, 1960) несколько ослабляли рвотное действие этого радиопротектора.

Применение цистамина в виде клизм и свечей сопровождается диареей. Обволакивающие вещества, атропин, препараты опия, анестетики, димедрол не снимали этих явлений (Newsome e. a., 1962). У обезьян значительно большие количества цистамина (400 мг/кг) по сравнению с собаками не вызывают рвоты.

**β-Аминоэтилтиофосфорная кислота (цистафос) и аминоктилтиосерные кислоты.** ЛД<sub>50</sub> цистафоса для мышей при внутрибрюшинном введении равна 947 мг/кг, при подкожном — 920 мг/кг и энтеральном — 1400 мг/кг. Отношение ЛД<sub>50</sub> к оптимальной радиозащитной дозе



для этого препарата составляет 2,65 (Г. М. Айрапетян, 1964; Г. М. Айрапетян, П. Г. Жеребченко, 1964).

По нашим данным,  $LD_{50}$  для цистафоса при внутрибрюшинном введении мышам равна 952 мг/кг, а отношение  $LD_{50}$  к оптимальной радиозащитной дозе (300 мг/кг) составляет 3,17.

Из аминоэтилтиосерных кислот (соли Бунте), продуктами гидролиза которых являются аминотиолы и серная кислота, не менее эффективными, чем МЭА, оказались  $\beta$ -аминоэтилтиосерная кислота,  $\gamma$ -аминопропилтиосерная кислота и в особенности гуанидоэтилтиосерная кислота (Kaluszyner e. a., 1961). В то же время они имеют более низкую токсичность.

**S- $\beta$ -Аминоэтилизоэтиуроний (АЭТ).** Токсичность АЭТ зависит от pH раствора и времени, прошедшего с момента приготовления раствора до его введения. В кислых растворах АЭТ переходит в 2-аминотиазолин. При нейтральных значениях pH АЭТ стабилен и содержит первоначально 2-меркаптоэтилгуанидин (МЭГ) и малое количество гуанидинэтилдисульфида (ГЭД). В щелочных растворах (pH 8 и выше) образуется 2-аминоэтантол. Продукты реакции в сыворотке в основном те же самые, но около 40% АЭТ (или продуктов, образующихся в результате внутримолекулярной перегруппировки трансгуанидирования молекул АЭТ) связывается с белками. 2-Меркаптоэтилгуанидин быстро превращается в организме в дигуанидинэтилсульфид (Doherty, Burnett, 1955; Khym e. a., 1957; Anderson, Joseph, 1959). Меркаптоэтилгуанидин менее токсичен и обладает более сильным радиозащитным эффектом для мышей, чем другие продукты превращения АЭТ.

Токсичность для мышей при внутрибрюшинном введении веществ, образующихся из АЭТ при различных pH, представлена в табл. 25.

Установлено, что аминотиазолин обладает меньшей защитной способностью, чем МЭГ, выживаемость животных при его применении не превышает 70%, при введении МЭГ — 100%, гуанидиноэтилдисульфида (ГЭД) — 90%. Koch и Schwarze (1957) получили для МЭГ значительно меньшие величины переносимых доз:  $LD_{50}$  — 249 мг/кг, минимальная летальная доза — 156 мг/кг, абсолютная летальная доза — 569 мг/кг.

Как следует из приводимых данных, столь большие расхождения могут быть следствием не только качест-

2-Аминотиазолин  
2-Меркаптоэтилгуанидин  
Дигуанидинэтилсульфид

Токсичность а:

Летальная доза

CAF

СДВА

Беспородные

С57В1

ВАЗВ

С57/6

СВА

Беспородные

СВАХС57В1/6

ДВА/2

ДВА/2ХС57/6

CAF<sub>1</sub>

CAF<sub>1</sub>

СДВА

Беспородные

С57В1

CAF<sub>1</sub>

СДВА

С57В2



венных отличий применяемых препаратов, но и различной чувствительности мышей отдельных линий к ним (табл. 26).

Таблица 25

Токсичность и противолучевая эффективность продуктов превращения аминоэтилизиотуриона гидробромида (Shapiro e. a., 1957)

Вещество	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Оптимальная защитная доза, мг/кг
2-Аминотиазолин	160	110
2-Меркаптоэтилгуанидин	160	330
Дигуанидоэтилдисульфид	425	350

Таблица 26

Токсичность аминоэтилизиотуриона гидробромида для мышей различных линий

Линия мышей	Путь введения	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Автор и год издания
CAF	Внутри-брюшинно	453	Kelly e. a., 1960
СДВА	»	476	
Беспородные	»	470	
C57B1	»	250—500	
BAZB	»	178±3	
C57/6	»	178±3	С. П. Ярмоненко, В. Н. Иванов; 1968
СВА	»	192±10	
Беспородные	»	194±8	
СВА×C <sub>57</sub> B1/6	»	194±7	
ДВА/2	»	220±1	
ДВА/2×C57/6	»	239±7	Kelly e. a., 1960, 1966
CAF <sub>1</sub>	Внутривенно	84,5	
CAF <sub>1</sub>	Подкожно	896	
СДВА	»	800—900	
Беспородные	»	950	
C57B1	»	500	Kelly e. a., 1960, 1966
CAF <sub>1</sub>	Внутри	815	
СДВА	»	1230	
C57BZ	»	500—1000	



Токсичность АЭТ меняется в зависимости от того, в виде какой соли он применяется. Так, по данным Е. А. Мухина (1959), более токсичным является АЭТ-гидрохлорид (табл. 27).

Таблица 27

Токсичность различных солей АЭТ при  
внутрибрюшинном введении мышам  
(Е. А. Мухин, 1959)

Вещество	Максимальная переносимая доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	ЛД <sub>100</sub> мг/кг
Аминоэтилизо- тионий-гидрохлорид	200	341	500
Аминоэтилизо- тионий-гидробромид	300	491	650

Изменение токсичности АЭТ для мышей в зависимости от возраста и у разных видов животных показано в табл. 28, 29.

Таблица 28

Токсичность аминоэтилизо-  
тиония гидробромид  
при внутрибрюшинном введении мышам  
различного возраста (А. М. Русанов, 1962;  
А. М. Русанов и др., 1965)

Возраст	Вес, г	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
До 1 дня	1,5—2	520
2—3 нед	4—6	335
6—7 »	10—11	425
Половозрелые	20—21	475

Сравнение токсичности АЭТ для животных различных видов при разных путях введения препарата было проведено Kelly с соавторами (1960) и Benson с соавторами (1961).

При внутрибрюшинном введении препарата в растворе с рН 6,9 ЛД<sub>50</sub> для крыс составляла 410 мг/кг, для препарата с большой кислотностью (рН 4,5) токсичность повышалась и ЛД<sub>50</sub> равнялась уже 345 мг/кг (Benson e. a., 1961).



Таблица 29

Токсичность АЭТ для животных различных видов  
(Kelly e. a., 1960; Benson e. a., 1961)

Животное	Путь введения	Высшая переносимая доза, мг/кг	ЛД <sub>100</sub> , мг/кг
Крысы	Внутрибрюшинно	290	550
Мыши	»	290	580
Морские свинки	»	300	400
Кролики	»	200	350
Кошки	»	200	600
Крысы	Внутрь	750	940
Мыши	»	800	1000
Морские свинки	»	300	400
Кролики	»	400	600
Кошки	»	100	250
Крысы	Внутривенно	100	143
Мыши	»	120	141
Морские свинки	»	339	447
Кролики	»	70	210
Кошки	»	25	50

Токсичность АЭТ при внутрибрюшинном введении животным различных видов по Benson с соавторами (1961) будет следующей: для крыс — 322 мг/кг, для морских свинок — 356 мг/кг, для собак — 100—120 мг/кг.

Самки крыс более чувствительны к АЭТ. ЛД<sub>50</sub> для них, по данным Mellville и Leffingwell (1962), составляет  $302 \pm 14$  мг/кг при внутрибрюшинном введении и  $685 \pm 96$  мг/кг при введении препарата в желудок.

Newsome с соавторами (1962) нашли, что собаки даже при быстрой внутривенной инъекции способны выдерживать такую большую дозу, как 125 мг/кг. Эта доза является для них защитной. Максимальная переносимая доза по данным, полученным в той же лаборатории, 150 мг/кг.

Симптомы отравления АЭТ примерно те же, что и при введении токсических доз цистеамин и цистамин. От летальных доз АЭТ у мышей и крыс отмечаются про-страция, затрудненное дыхание, перед смертью генера-лизованные судороги. Токсические, но не летальные



дозы препарата после инъекций вызывают у мышей и крыс «летаргическое» состояние, продолжающееся в течение часа (Kelly e. a., 1960). По данным Benson с соавторами (1961), в течение часа после введения препарата у животных появляются тремор и судороги.

У собак токсические дозы АЭТ, кроме перечисленных явлений, вызывают слюно- и слезотечение, опистотонус, расширение зрачков, сокращение мигательной перепонки, рвоту, акт дефекации. Через 5 мин после его введения отмечающееся возбуждение сменяется картиной общей депрессии. На 20—60-й минуте отмечено слабое анестезирующее действие препарата (Newsome e. a., 1962).

Hanna и Colclough (1963) пытались увеличить переносимость АЭТ, вводя ежедневно препарат животным внутрибрюшинно в возрастающих количествах. Для крыс ЛД<sub>50</sub> при этом удалось увеличить до 350 мг/кг, для «нетренированных» крыс ЛД<sub>50</sub> равнялась 288 мг/кг. При дробном введении АЭТ с промежутками в 30 или 75 мин ЛД<sub>50</sub> для крыс увеличивалась до 325 мг/кг. У кроликов при повторном введении АЭТ явления привыкания не наблюдались, ЛД<sub>50</sub> у них составляла 236 мг/кг. Ежедневное скармливание собакам АЭТ в возрастающих дозах приводило через 10—20 дней к увеличению переносимости препарата. Так, величина ЛД<sub>50</sub> при однократном внутрибрюшинном введении его составляла 113 мг/кг, после привыкания — 260 мг/кг.

В опытах Kelly с соавторами (1960) одна собака выдержала 17 инъекций АЭТ по 80 мг/кг (общая доза 1360 мг/кг). Депрессия и рвота отмечались в течение 30—60 мин после каждого введения. Вторая собака погибла после четвертой инъекции (по 120 мг/кг, общая доза 480 мг/кг). Смерть животных при введении больших доз АЭТ происходит в пределах 5—30 мин, при дозах, близких к минимальным летальным, — через несколько часов.

S-β-Аминопропилизотиуроний (АПТ) по своим фармакологическим свойствам напоминает АЭТ, но он менее эффективен в радиозащитном отношении (Е. А. Мухин, 1967) и более токсичен, оптимальные защитные дозы для мышей при внутрибрюшинной инъекции их соответственно равны 300 и 200 мг/кг по соли. Для мышей ЛД<sub>50</sub> S-β-АПТ при внутрибрюшинном введении составляет 340 мг/кг.



Следует отметить, что защитное действие АПТ проявляется лишь в виде солей сильных кислот (хлориды, бромиды, йодиды, сульфаты и нитраты). Соли слабых кислот (фосфаты, ацетаты и диацетаты) оказались неэффективными (Khym, Shapiro, Doherty, 1957).

Аминоэтилизотиуроний, АПТ и их производные эффективны в опытах на мышах, крысах и обезьянах, но почти не оказывают противолучевого действия у собак, что Дж. Томсон (1964) объясняет высокой их токсичностью для этого вида животных. Максимально переносимой дозой для них (субтоксической) является 100 мг/кг.

Поскольку другие изотиурониевые производные мало или совсем неэффективны (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; Е. А. Мухин, 1967; П. Г. Жеребченко, 1971; В. С. Шашков, В. М. Федосеев, 1961; Дж. Томсон, 1964; З. Бак, 1968, и др.), фармакодинамика их не рассматривается, так как она не изучена.

К числу других серосодержащих соединений, испытанных на радиозащитную активность, относятся тиомочевина и различные ее производные. Однако большинство из этих веществ исследованы слишком поверхностно (лишь отборочные испытания). Отборочный характер изучения показателен для большинства производных тиюрацила, изотиурония, цистеамина, дитиокарбаматов, дитиооксамидов, тиазолинов, тиазолов, тиазолидинов, бензотиазолов, тиоэфиров, сульфоксидов и сульфидов, органических сульфидов и сульфонатов.

Тиомочевина защищает мышей при внутрибрюшинном введении в дозе 2,5 г/кг (Mole e. a., 1950; Limpegos, 1952; Langendorff, 1954). Однако, как отмечает Дж. Томсон, высокая токсичность защитных доз тиомочевины и ее производных препятствует выявлению защитных свойств ее на крысах и других животных. Данные различных авторов о переносимых дозах производных тиомочевины и степени защиты ими животных суммированы в работе Дж. Томсона (1964). Там же приведены и испытанные дозы (50—300 мг/кг) производных тиюрацила, которые являются другим классом производных тиомочевины (производные 2-тиопиримидина). Эти соединения оказались неэффективными, за исключением дитиоурацила, который в дозе 100 мг/кг проявлял защитное действие. Несмотря на сравнительно многочисленную группу (более 20 веществ), указанные препараты, за исключением диэтилдитиокарбамата натрия, пожалуй, не



представляют практического интереса, поэтому вряд ли они нуждаются в фармакологической характеристике. Имеющиеся сведения касаются лишь переносимых доз препаратов. Сказанное полностью относится и к ряду дитиооксамидов, производных тиомочевины и дитиокарбаматов.

Из ряда испытанных тиазолинов (Scharigo e. a., 1957) наиболее эффективным оказался 2-аминотиазолин. По данным указанных авторов, этот препарат более токсичен, чем АЭТ. ЛД<sub>50</sub> его для мышей составляет 140 мг/кг. АЭТ в дозе 100 мг/кг защищает 70% животных. Другие тиазолины оказались менее эффективными (Ф. Ю. Рачинский и др., 1959; В. С. Шашков, В. М. Федосеев и др., 1961, 1973; Scharigo e. a., 1957).

Поскольку радиозащитный эффект у тиазолов и тиазолидинов, бензтиазолов, меркаптанов, тиоловых и тионовых кислот, органических сульфидов и сульфатов незначителен или полностью отсутствует, фармакологическая характеристика этих препаратов, включая изучение токсичности, в литературе отсутствует. Сведения же о номенклатуре исследованных препаратов из этих групп химических соединений и их радиозащитной активности суммированы А. С. Мозжухиным, Ф. Ю. Рачинским (1964), Дж. Томсоном (1964) и отчасти З. Бакком (1968). Исчерпывающую характеристику данных веществ можно получить в указанных монографиях, а также в упомянутых выше каталогах Р. Губера и Е. Спюде, Л. А. Тиунова и соавторов.

### Производные 1,5-дифенилтиокарбогидразида

Динатриевая соль 1,5-ди-(4-сульфофенил)-тиокарбогидразида из многих соединений, испытанных А. А. Городецким с сотрудниками (1963), оказалась наиболее эффективным протектором. При 100% гибели в контроле в опыте выживало 50—64% мышей и крыс и 40% собак. При внутрибрюшинном введении для мышей и крыс ЛД<sub>100</sub> равняется 12 г/кг, ЛД<sub>50</sub> — 6 г/кг. Собаки переносили без осложнений 180 мг/кг его внутривенно, при 220 мг/кг наблюдалась однократная рвота. Защитные дозы для собак — 180 мг/кг внутривенно, для крыс — 1 г/кг, для мышей — 250 мг/кг внутрибрюшинно.

Из известных в настоящее время радиопротекторов только диметилсульфоксид (ДМСО) обладает уникаль-

Токсичность

Вид

Мыши  
Крысы  
Кошки  
Собаки  
Обезьяны  
Мыши  
Крысы  
Собаки  
Мыши  
Крысы  
Мыши  
Крысы

Кроме  
вали при  
особых на



ной способностью оказывать защитное действие при нанесении его на поверхность тела. Gollan (1967) сообщил, что при внутрибрюшинном введении 10 г/кг ДМСО выжило к 30-м суткам 83% облученных мышей, при 12,5 г/кг — 80%, при дозе 5 г/кг — 57%, при поверхностном нанесении ДМСО — 67%. В экспериментах Ashwood-Smith (1961, 1967) было найдено, что после введения 4,5 г/кг ДМСО внутрибрюшинно выжило 70% облученных мышей.

Moos и Kim (1968) нашли, что погружения хвостов мышей в ДМСО на 5—10 мин перед облучением достаточно, чтобы получить защитный эффект; в диапазоне доз 700—950 Р показатель фактора уменьшения дозы (ФУД) составлял около 1,35. Примерно те же цифры были получены Ashwood-Smith (1961) при внутрибрюшинном введении ДМСО.

Данные по токсичности ДМСО для различных видов лабораторных животных приведены в табл. 30.

Таблица 30

Токсичность ДМСО для различных лабораторных животных  
(Smith e. a., 1967)

Вид	Способ введения	ДМСО, г/кг
Мыши	Вутривенно	3,8±8,9
Крысы	»	5,2±8,1
Кошки	»	4
Собаки	»	2,5
Обезьяны	»	4
Мыши	Внутрь	16,5±24,6
Крысы	»	17,4±28,3
Собаки	»	10
Мыши	Подкожно	13,9±20,5
Крысы	»	12±20,5
Мыши	Внутрибрюшинно	14,7±17,7
Крысы	»	13

Кроме того, следует указать, что обезьяны выдерживали прием 5 г/кг ДМСО внутрь в течение 100 дней без особых нарушений (Moos, Kim, 1968). Летальные и суб-



летальные дозы ДМСО вызывают уменьшение спонтанной моторной активности животных, тремор, состояние миастении, диспноэ, ступор, гипотермию и судороги.

### Цианистые соединения

**Цианид натрия.** Защитная доза — 0,1 мг/кг внутрибрюшинно, переносится на 90—100% мышами линии С57В1 (З. Бак, 1968).

**Малонитрил.** Защитной дозой его при внутрибрюшинном введении является 5 мг/кг (З. Бак, 1968).

**Амигдалин.** В отличие от других соединений, применявшихся в качестве радиопротекторов, амигдалин намного более токсичен при пероральном введении, так как в желудочном соке он подвергается гидролизу с отщеплением группы  $CN-$ . Поэтому для мышей при введении этого препарата внутрь натошак  $LD_{50}$  равняется около 600 мг/кг, при введении после еды — 720 мг/кг, при внутривенной инъекции — 5700 мг/кг. Защитной дозой для мышей при однократном введении препарата внутрь является 20 мг/кг, выживаемость при этом составляет 30%. При введении амигдалина в защитной дозе в течение трех дней выживаемость повышается до 45%. Защитная доза амигдалина, принятого внутрь, для собак равна 3 г, выживаемость при этом составляет 32%. При применении вместе с амигдалином комплексной терапии (антибиотики, витамины, стимуляторы нервной системы) выживаемость животных увеличивается до 60%. Переносимой дозой его для собак является не менее 20 г. Введение в течение 12 дней по 3 г амигдалина внутрь не дает изменений общего поведения животных (В. Д. Рогозкин и др., 1963). Другие цианофорные соединения, исследованные В. Д. Рогозкиным с сотрудниками, были менее эффективны.

**Галлаты.** По данным А. А. Городецкого и В. А. Барабоя (1963), пропилгаллат и натрийгаллат при внутрибрюшинном введении в дозе 60 мг/кг обеспечивают выживание 40—50% облученных летальной дозой крыс и мышей. Минимальная токсическая (летальная) доза для натрийгаллата равна 1000 мг/кг,  $LD_{50}$  — 2450 мг/кг, абсолютная летальная доза — около 6000 мг/кг. Пропилгаллат в 11 раз токсичнее натрийгаллата.

**Метгемоглобинообразователи.** К числу наиболее изученных и эффективных веществ этой группы относятся



п-аминопропиофенон (ПАПФ) и его производные, нитрит натрия; ЛД<sub>50</sub> ПАПФ для мышей составляет 90 мг/кг, для ацето- и тензо-гомологов — 300 мг/кг. Последние являются менее эффективными веществами. ПАПФ (15—60 мг/кг) защищает животных от облучения (Дж. Томсон, 1964). Защитной дозой ПАПФ, назначенного крысам внутрибрюшинно, является 15—30 мг/кг (Gray e. a., 1952).

### **Индолилалкиламины и другие фармакологически активные соединения**

Токсикологическая характеристика индолилалкиламинов достаточно подробно была изучена в лабораториях, руководимых М. Д. Машковским и П. Г. Жеребченко. Ряд сведений по токсичности этих препаратов, в частности серотонина, содержится в работе Erspamer (1956).

В сообщениях М. Д. Машковского (1963), М. Д. Машковского и Г. С. Арутюнян (1963), диссертациях Г. С. Арутюнян (1972) и Г. П. Сухининой (1972), посвященных фармакологии больших групп индолилалкиламинов, дан подробный анализ общего действия и токсичности этих препаратов.

По данным Г. С. Арутюнян (1972), внутривенное введение серотонина, креатинин сульфата и мексамина гидрохлорида, начиная с дозы 25—50 мг/кг, через 1—2 мин вызывает адинамию, диарею. Длительность указанных эффектов составляла 30—60 мин. С увеличением дозы мексамина до 75—100 мг/кг и серотонина до 200 мг/кг эти явления усиливались, наблюдалось учащение дыхания, кратковременный тремор (3—10 мин). Исходное состояние восстанавливалось через 1—1½ ч. При введении мексамина в дозе 100—150 мг/кг и серотонина в дозе 250—300 мг/кг возникали кратковременная остановка дыхания, клонико-тонические судороги, диарея, отек тканей головы и частичная гибель животных.

При подкожной инъекции мексамина характер его общего действия близок серотонину. Возникают незначительное угнетение, снижение двигательной активности, атаксия, отек тканей головы. Диарея наблюдалась начиная с дозы 50—75 мг/кг через 3—10 мин и исчезала через 1½—2 ч. С увеличением дозы мексамина до 100—200 мг/кг явления угнетения, атаксии, диарей были вы-



ражены более отчетливо и продолжались дольше (3—4 ч). От дозы 600—800 мг/кг развивалось четкое угнетение животных с сохранением реакции на внешние раздражители. Отек тканей головы продолжался в течение 5 ч. Часть животных погибала. При всех путях введения и дозах указанных препаратов у мышей снижалась ректальная температура.

У крыс начальные изменения общего состояния (атаксия, умеренная диарея, отек тканей головы) проявлялись через 3—5 мин после введения мексамина в вену в дозе 10—20 мг/кг. Эти явления исчезали у них через 30—60 мин. От введения 30 мг/кг препарата через 1—2 мин у животных наблюдались кратковременные клонико-тонические судороги, атаксия, резко выраженная диарея, боковое положение. Смерть наступила от остановки дыхания и прекращения сердечной деятельности от доз мексамина 50—80 мг/кг.

Инъекция 5, 10 и 25 мг/кг этого радиопротектора крысам под кожу и 5, 10, 25 и 50 мг/кг внутрь не давала изменений общего состояния животных. При назначении мексамина в дозе 50 мг/кг под кожу или 100 мг/кг внутрь через 10—15 мин возникало у животных возбуждение, развивались атаксия, отек тканей головы, диарея. Эти явления сохранялись в течение 1—2 ч.

У кроликов введение мексамина в вену в дозе 1 мг/кг не изменяло общего состояния. При введении его в дозе 5, 10 и 25 мг/кг наступали сильные клонико-тонические судороги, тремор, общее угнетение и расслабление конечностей, продолжающиеся соответственно 30—40 и 50—60 мин. При введении мексамина в дозе 5 мг/кг, кроме того, выявлялась одышка и экзофтальм. Описанные побочные явления исчезали через 2—3 ч. При введении 75 мг/кг наступала остановка дыхания и гибель животных.

У кошек при введении мексамина в дозе 1 мг/кг под кожу заметных изменений общего состояния не отмечалось. При введении 5—10 мг/кг развивалось общее угнетение, атаксия; у части животных наступали усиленное слюноотделение, рвота, дефекация.

Мексамин в дозах 25, 50, 100, 150, 250 и 500 мг/кг вводился собакам внутрь в желатиновых капсулах. Действие препарата проявлялось начиная с дозы 50 мг/кг. Через 20—35 мин после введения мексамина возникала выраженная гиперемия слизистых оболочек и склеры

глаз. ссз  
чение с  
10—15  
длго к  
глаз. ссз  
пульса и  
Дозы 250  
ческую ре  
Сравни  
в зависим  
на в табл.

Токсич

Препарат
Мексамин
Серотонин
Мексамин
Серотонин
Мексамин
»
Серотонин
Мексамин
»
»

Таки  
значител  
венным  
мости м  
вотных.  
Токс  
растом  
4 Рамон



глаз, седативный эффект, урежение дыхания, слюнотечение с восстановлением исходного состояния в течение 10—15 мин. Увеличение дозы до 100—150 мг/кг приводило к резкой гиперемии слизистых оболочек и склеры глаз, общему угнетению, урежению дыхания, учащению пульса и снижению ректальной температуры на 2—2,5°C. Дозы 250—500 мг/кг вызывали более выраженную токсическую реакцию, которая проходила через 3—5 ч.

Сравнительная токсичность мексамина и серотонина в зависимости от вида животных и способа введения дана в табл. 31.

Таблица 31

*Токсичность мексамина и серотонина в зависимости от вида животных и способа их введения*

Препарат	Животное	Способ введения	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг (основание)	Автор и год издания
Мексамин	Мыши	Внутривенно	85	Г. С. Арутюнян, 1972
Серотонин	»	Внутривенно	119	То же
Мексамин	»	Подкожно	519	» »
Серотонин	»	»	860	
Мексамин	»	Внутрибрюшинно	235 (211÷260)	В. С. Шашков и др., 1970
»	»	Внутрь	490	Г. С. Арутюнян, 1972
Серотонин	»	»	2000	
Мексамин	»	»	630 (450÷882)	В. С. Шашков и др., 1970
»	Крысы	Внутривенно	23	Г. С. Арутюнян, 1972
»	»	Внутрибрюшинно	150 (121÷184)	В. С. Шашков и др., 1970

Таким образом, ЛД<sub>50</sub> серотонина при введении внутрь значительно ниже, чем у мексамина, что является косвенным подтверждением хорошей и быстрой всасываемости мексамина из желудочно-кишечного тракта животных.

Токсичность мексамина для мышей изменяется с возрастом (А. В. Богатырев, 1965).



Мексамин почти не защищает от облучения новорожденных мышей. Лучшее защитное действие мексамин оказывает в поздние периоды постнатального развития. Наиболее эффективными защитными дозами мексамина для мышей при внутрибрюшинном введении является 50—75 мг/кг, при введении внутрь — 250 мг/кг.

Р. Б. Стрелковым (1968) показано, что максимальное защитное действие мексамина при подкожном применении достигается уже в дозе 7,5 мг/кг. Однако это справедливо при облучении с большой мощностью дозы (Т. Н. Пугачева, 1972). Выживаемость мышей оставалась на том же уровне при повышении количества вводимого препарата от 75 до 100 мг/кг. При дальнейшем увеличении дозы мексамина (150—350 мг/кг) проявлялись уже токсические свойства препарата, и из 70 мышей погибли 25 до развития лучевой болезни. Т. Н. Пугачевой (1972) установлено, что в условиях облучения с высокой мощностью дозы (7—10 Р/сек) мексамин дает 50% выживаемость при введении его в еще меньшей дозе 4,2 мг/кг (доза облучения 900 Р). АЭТ и цистафос в этих условиях опыта, но в дозах 25 и 100 мг/кг соответственно, давали аналогичный процент выживаемости.

Радиозащитный эффект мексамина у крыс достигается от введения гораздо меньших доз препарата, чем у мышей. При внутрибрюшинном введении препарата в дозах 10—20 мг/кг выживаемость составляла 55—63,3% (П. Г. Жеребченко, 1971). При введении его внутрь в дозе 100 мг/кг радиозащитный эффект был равен 50%.

Обезьяны хорошо переносят дозы мексамина до 500 мг/кг при введении внутрь. Гибели животных не наблюдается даже при введении больших доз (до 1 г/кг). Однако в этих дозах проявляется ярко выраженное токсическое действие. Защитный эффект у обезьян достигается при введении внутрь 250 мг/кг препарата (П. Г. Жеребченко, 1971).

При 20-дневном введении собакам мексамина внутрь в капсулах в дозах 25 и 50 мг/кг ежедневно наблюдали лишь преходящие изменения общего состояния в течение 2—4 ч после каждого введения. При вскрытии у собак макро- и микроскопических изменений в органах и тканях не обнаружено (Г. С. Арутюнян, 1972).

Летальная доза (50%) мексамина малеата, синтезированного в лаборатории Н. Н. Суворова, при введении мышам в вену составила 94 мг/кг, при введении внутрь—



690 мг/кг. По влиянию на общее состояние эта соль мексамина у мышей, крыс, морских свинок, кошек и собак не отличалась от гидрохлорида, назначенного внутривенно, внутримышечно и энтерально.

Ближайшим производным мексамина является мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н). Фармакологические свойства этого вещества подробно изучены Г. С. Арутюнян (1972). Отдельные фармакологические эффекты мелатонина освещены Bertaccini, Zamboni (1961), Gespner и соавторами (1961).

При внутривенном введении мышам вещества в дозах 25—50 мг/кг изменений общего состояния и поведения животных не наблюдалось. Дозы мелатонина 100—150 мг/кг вызывали небольшую атаксию, слабую диарею, беспокойство и кратковременное боковое положение. Увеличение доз препарата до 200—250 мг/кг приводило к развитию клонических и клонико-тонических судорог с последующей гибелью животных.

По характеру действия при введении в желудок мелатонин также близок мексамину, но с меньшей выраженностью явлений интоксикации.

Следовательно, мелатонин несколько менее токсичен, чем мексамин. Летальная доза (50%) мелатонина при внутривенной инъекции составила 125 мг/кг, при введении внутрь — 930 мг/кг.

В токсических дозах фармакологические аналоги мексамина с введением ОСН<sub>3</sub>-группы в положение 4, 6, 7 (4, 6, 7-метокситриптами́ны), а также 4, 6, 7-триметокситриптами́н вызывали у животных двигательное беспокойство и пиломоторную реакцию. Наиболее выраженными эти проявления были при использовании 7-метокситриптами́на (П. Г. Жеребченко, 1971; Г. С. Арутюнян, 1972).

Сравнительная токсичность этих соединений представлена в табл. 32.

Алкил- и арилзамещенные триптами́ны в пятом положении индольного кольца по характеру общего действия не отличались от описанных выше веществ.

Токсичность этих соединений приведена в табл. 33.

Таким образом, изученные гомологи мексамина по токсичности несколько превосходят мексамин.

Токсичность гомологов мексамина с удлиненной боковой цепью (гидрохлорид 5-метоксииндолилпропиламина и 5-метоксииндолилбутиламина) несколько выше,



чем у мексамина ( $LD_{50}$  их при внутривенной инъекции равна 87,5 и 86 мг/кг по соли). Характер общего действия у этих препаратов также существенно не изменился по сравнению с мексamiном.

Таблица 32

Токсичность метоксипроизводных триптамина у мышей (Г. С. Арутюнян, 1972)

Вещество	$LD_{50}$ , мг/кг по соли	
	в вену	под кожу
4-Метокситриптамиин	66	440
6-Метокситриптамиин	117,5	645
7-Метокситриптамиин	87,5	—
4, 6, 7-Триметокситриптамиин	94	465

Таблица 33

Токсичность алкилокси- и арилоксипроизводных триптамина для мышей (Г. С. Арутюнян, 1972)

Вещество	$LD_{50}$ , мг/кг по соли	
	внутривенное введение	внутрибрюшинное введение
5-Этокситриптамиин	90	192,5
5-Пропокситриптамиин	90	158,5
5-Изопропокситриптамиин	86	185,5
5-Бутокситриптамиин	68	137,5
5-Фенокситриптамиин	58	117,5

В лаборатории, руководимой Н. Н. Суворовым, осуществлен синтез метилпроизводных триптамина, галогенпроизводных 5- и 6-окситриптамина, ряда эфиров серотонина и производных 5-метокситриптамина, имеющих дополнительные заместители в индольном цикле, индолалкиламинов с замещением в боковой цепи (с замещением при углероде и аминокгруппе), амидов и пептидных производных мексамина. К сожалению, фармакологические свойства этих многочисленных веществ изучены недостаточно и данных по их токсичности и фармакодинамике в литературе не отражено.



Из других аминов значительный интерес представляют гистамин, парасимпато- и адреномиметические вещества. Фармакология и токсикология этих веществ хорошо изучена и не нуждается в детальном изложении, поскольку исчерпывающие сведения по этим вопросам можно найти в любом учебнике фармакологии, в руководствах и монографиях. Радиозащитное действие гистамина, как и других биогенных аминов, кратковременно и проявляется при введении его мышам в дозе 220—230 мг/кг (З. Бак, 1968). Однако мыши переносят гистамин в дозах 500 мг/кг и более.

### **Общее действие и токсичность при повторном и комбинированном применении радиозащитных средств**

П. Г. Жеребченко (1971) и Melville, Leffingwell (1962), Hanna, Culclough (1963) установили повышение переносимости мексамина у мышей и АЭТ у крыс и собак при длительном введении нарастающих доз АЭТ или при предварительном введении уменьшенной дозы мексамина.

Однако предварительное (за 4 ч) введение мексамина в дозе 25 мг/кг до повторной инъекции в той же дозе снижало радиозащитный эффект с 60 до 25%.

Несколько иные данные были получены в опытах Р. Б. Стрелкова (1967, 1968), который показал, что превентивное введение 1 мг/кг мексамина достоверно снижает токсичность больших доз препарата (320—400 мг/кг) без снижения противолучевого эффекта.

В опытах В. С. Шашкова и его сотрудников (1970) была изучена переносимость наиболее эффективных радиозащитных веществ при повторном введении (3-кратном) мышам с интервалом в 2 ч (табл. 34).

Из приведенной табл. 34 следует, что оптимальные защитные дозы мексамина и цистафоса хорошо переносятся при повторном троекратном введении с интервалами в 2 ч.

Данные других авторов (П. Г. Жеребченко, 1966; С. П. Ярмоненко, В. Н. Иванов, 1968; Koch, Schwarze, 1955; Kelly e. a., 1960) также свидетельствуют о том, что мыши переносят повторные инъекции таких суммарных доз препаратов, которые при однократном введении вызывают 50—80% гибель.



Таблица 34

Переносимость радиопротекторов при повторном внутрибрюшинном введении мышам в оптимальных радиозащитных дозах

Препарат	Доза (в мг/кг основания)	Число мышей	Введение препарата						Суммарная доза, мг/кг	LD <sub>50</sub> при однократном введении, мг/кг
			1-е		2-е		3-е			
			погибло	выжило	погибло	выжило	погибло	выжило		
Цистамин	150	10	0	10	5	5	2	3	450	233
АЭТ	150	10	0	10	4	6	4	2	450	195
Мексамин	75	10	0	10	0	10	0	10	225	235
Цистафос	300	10	0	10	0	10	0	10	900	951
Цистамин + АЭТ	75+75	10	0	10	4	6	2	4	225+225	260 (131,9+128,1)

Аналогичная закономерность была получена нами и в опытах на крысах при повторном введении радиопротекторов с 15-минутными интервалами (табл. 35).

Как известно, токсичность радиопротекторов увеличивается или уменьшается при их комбинированном применении или в случае введения с другими фармакологическими средствами. При комбинированном применении радиозащитных средств различные авторы в основном использовали максимально переносимые или оптимальные радиозащитные дозы. Что же касается установления ЛД<sub>50</sub> при комбинированном введении радиозащитных средств и рецептов, то в литературе таких данных не имеется. Это свидетельствует о том, что фармакологии радиозащитных средств при их комбинированном применении, не говоря уже о фармакологических свойствах многокомпонентных рецептов, уделено крайне недостаточное внимание.

В серии работ, выполненных под руководством П. П. Саксонова и обобщенных им (1968), было показано, что лобелин, цититон, коразол, кордиамин, стрихнин, кофеин, атропин, пахикарпин, ряд парасимпатомиметических и симпатомиметических препаратов, анестетики, витамины, гормоны, метгемоглобинообразователи и антигистаминные средства в терапевтических дозах не оказывают влияния на переносимость и токсичность цистеаминна, в то время как салицилат натрия увеличивает его токсич-



ность. Адреналин, мезатон, фенамин, глюкоза, уретан, гексенал, хлоралгидрат и гистамин незначительно ослабляли судороги, вызванные цистеамином, но не уменьшали летальность от него. Ослабление токсичности цистеамина вызывали натрия никотинат, никотиновая и аскорбиновая кислоты, натрия гидробромид, аминазин, фенатин, спермин и пиридоксин. Таким образом, показана возможность ослабления токсического действия радиозащитных препаратов без снижения их противолучевых свойств.

Таблица 35

*Переносимость и токсичность радиопротекторов при повторном внутрибрюшинном введении крысам*

Вещество, кратность введения	Количество крыс	Токсичность, мг/кг		
		ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>84</sub>	ЛД <sub>16</sub>
Мексамин однократно	30	125 (114÷136)	150	105
Мексамин повторно	36	358 (322÷397)	440	292
Серотонин однократно	40	105 (93÷118)	153	72
Серотонин повторно	54	305 (266÷349)	412	228
Цистамин однократно	36	152 (129÷178)	195	118
Цистамин повторно	36	160 (146÷175)	185	140
АЭТ однократно	36	160 (146÷174)	180	140
АЭТ повторно	36	241 (225÷257)	270	219
Цистафос однократно	77	580 (553÷607)	650	525
Цистафос повторно	70	580 (545÷613)	670	513

Этими исследованиями впервые была проиллюстрирована принципиальная возможность модификации токсических эффектов серосодержащих радиозащитных средств путем подбора соответствующих фармакологических веществ.

Ослабление токсических эффектов мексамина и цистамина на 30—40% наблюдается под влиянием кортизо-



на и АКТГ (П. Г. Жеребченко, Т. Г. Зайцева, 1970; Ю. Е. Стрельников и др., 1969). Гуанилмочевина ослабляла токсичность мексамина и повышала токсичность цистафоса (П. Г. Жеребченко, 1971).

Токсичность индолилалкиламинов и аминотиолов значительно снижается при назначении аминазина и антигистаминных препаратов (П. Г. Жеребченко, 1967; В. С. Шашков и др., 1967), обладающих более высокой антигистаминной активностью, чем димедрол (И. К. Данусевич, 1961; Ю. К. Верховский и др., 1965). У мышей этот эффект был менее выражен, так как они менее чувствительны к гистамину, как и вообще к биогенным аминам.

Выше уже частично было рассмотрено ослабление токсичности индолилалкиламинов и аминотиолов при повторном их применении. Из числа серосодержащих препаратов наиболее выраженной тахифилаксией обладает АЭТ, что было обнаружено в опытах на мышах, крысах, собаках и обезьянах (В. С. Шашков, А. А. Пыхтина, А. В. Зия, 1970; Crough, Overman, 1957; Benson e. a., 1961; Hanna, Colclough, 1963). Этот эффект отсутствует у кроликов. Однако имеются сведения и о наличии кумуляции токсичности у АЭТ, цистамина (В. С. Шашков, 1966).

П. Г. Жеребченко (1971) показал, что пониженную чувствительность к мексамину можно вызвать предварительным введением не только этого вещества, но и цистамина, причем обнаружена двухфазность действия: сначала усиление, потом уменьшение токсичности, что связывается с наличием двухфазных изменений проницаемости гемато-энцефалического барьера и стимуляцией функции системы гипофиз — кора надпочечников.

В опытах А. В. Зия, В. С. Шашкова и А. А. Пыхтиной (1973), А. В. Зия (1974) были изучены показатели токсичности мексамина при его комбинированном применении с рядом фармакологических средств из групп стимуляторов, транквилизаторов и витаминов (фенамин, стрихнин, аминазин, аскорбиновая кислота).

Опыты показали, что применение мексамина с различными фармакологическими веществами не дало заметного изменения токсичности радиопротектора. Исключение составило введение мексамина через 30 мин после применения аминазина. Аналогичные результаты получены и в опытах на крысах.



С. П. Ярмоненко (1969), применив комплекс трех радиопротекторов (мексамин+АЭТ+цистафос) с уменьшением оптимальных радиозащитных доз препаратов в 3,6 и 2 раза соответственно (25+25+175 мг/кг), показал резкое снижение токсичности рецептуры.

Данные же об усилении токсического эффекта радиопротекторов обобщены в монографии П. Г. Жеребченко (1971). В ряде работ показано, что устойчивость крыс к индолилалкиламинам снижается при адреналэктомии (А. В. Богатырев, 1965), охлаждении, перегревании (П. Г. Жеребченко, 1971). Описано усиление их токсичности при облучении (Sanyal, West, 1959), воздействии перегрузок (П. П. Саксонов и др., 1969). Сенсибилизирующее действие в отношении индолилалкиламинов проявляют ингибиторы моноаминоксидазы (Maxwell e. a., 1957; Tedeschi e. a., 1959) и гистамин (П. Г. Жеребченко, Т. Г. Зайцева, 1970). При комбинированном применении мексамина и гистамина токсичность мексамина повышается в  $3\frac{1}{2}$  раза.

Выраженное повышение токсичности отмечено при комбинированном введении мексамина и АЭТ (П. Г. Жеребченко и др., 1966; Maisin, Doherty, 1960). Смертность мышей от токсических доз АЭТ усиливается атропином, этиловым спиртом, глюкозой.

Токсичность различных аминотиолов и индолилалкиламинов зависит от их химического строения. В ряду аминотиолов, как правило, токсичность повышается при удлинении углеродной цепочки или введении заместителей при азоте аминогруппы.

Это правило полностью относится и к ряду производных аминокислотомочевинны (Е. А. Мухин, 1967; Л. И. Танк, 1959; А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; П. П. Саксонов и др., 1968; Дж. Томсон, 1964; З. Бак, 1968).

В ряду индолилалкиламинов введение различных заместителей в индольный цикл или боковую цепь триптамина сопровождается, как правило, увеличением токсичности (Г. С. Арутюнян, 1963; П. Г. Жеребченко, 1964, 1971; М. Д. Машковский, 1963; Г. С. Арутюнян, 1972).

На примере цистамина и АЭТ было показано, что токсичность этих средств варьирует в зависимости от кислотной части молекулы (С. Я. Арбузов, 1959; Е. А. Мухин, 1959; А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; Е. Ф. Романцев, 1968).



Токсичность аминотиолов и индолилалкиламинов зависит также от способа введения, вида и пола животных, сезонных колебаний реактивности, функционального состояния организма, возраста животных и т. д. Описана и линейная вариабельность токсичности (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; П. П. Саксонов, В. В. Антипов, Б. И. Давыдов, 1969; П. Г. Жеребченко, 1971; Дж. Томсон, 1964; З. Бак, 1968). Заслуживает внимания высокая токсичность серотонина и мексамина у кошек и сравнительно малая токсичность у обезьян (Л. Ф. Семенов, 1967; Р. Б. Стрелков, 1968; Г. С. Арутюнян, 1972; Baruk e. a., 1958).

Обнаружено, что применение аминотиолов в больших дозах вызывает у животных судороги, расстройство кровообращения и дыхания, нарушение функции печени и другие изменения различных систем организма (Г. Т. Черненко, 1957; Г. П. Ельшевич, 1959; А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; Л. И. Танк, 1966; Дж. Томсон, 1964, и др.), дегенеративные перерождения в клетках кроветворной ткани (И. И. Иванов, 1966; В. Г. Владимиров, Д. А. Голубенцев, 1968; Betz, 1957).

При повторном введении серотонина крысам у них задерживается рост, развиваются некротические и дегенеративные изменения в почках, появляются множественные эрозии слизистой оболочки желудка (Hedinger, Langemann, 1955; Erspamer e. a., 1956; Fiore-Donati, Erspamer, 1957; Donald e. a., 1959).

Гибель животных от токсических доз индолилалкиламинов сопровождается клонико-тоническими судорогами и наступает в первые 10—30 мин от остановки дыхания и прекращения работы сердца. Этому предшествует фаза более или менее длительной адинамии (М. Д. Машковский, Г. С. Арутюнян, 1963; Г. С. Арутюнян, 1972). Следует согласиться с мнением П. Г. Жеребченко (1971) о том, что сведения относительно интимных механизмов токсического действия радиопротекторов ограничены. Безусловно, аминотиолы как вещества с большой реакционной способностью могут вступать во взаимодействие с рядом ферментов, приводя к нарушению обменных процессов. Индолилалкиламины способны повышать проницаемость гисто-гематических барьеров, нарушая тем самым гомеостаз организма. В частности, в этом усматривают причину усиления токсичности при комбинированном применении индолилалкиламинов и аминотио-



лов. Увеличение индолилалкиламидами проницаемости гемато-энцефалического барьера (П. Г. Жеребченко и др., 1964; Shore P. e. a., 1955) облегчает поступление тиолов в центральную нервную систему, чувствительность которой к этим веществам высока (Л. И. Танк и др., 1968).

С. П. Ярмоненко, В. Г. Овакимов и др. (1965) в опытах с использованием меченого АЭТ показали, что при введении мышам токсических доз препарата его содержание в момент гибели животных в мозге в 2—4 раза ниже, чем при инъекции переносимых доз.

Не подлежит сомнению, что рвотное действие серосодержащих веществ обусловлено как центральным, так и рефлекторным влиянием, связанным с раздражающим действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Об этом говорит быстрое появление рвоты при введении этих веществ в полость рта и внутривенном введении (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964).

В токсическом действии радиозащитных средств немаловажную роль играет бронхоспазм (М. Д. Машковский, Г. С. Арутюнян, 1963; Г. С. Арутюнян, 1972), но и этому эффекту проявления токсического действия радиопротекторов уделено крайне недостаточное внимание.

К числу нежелательных побочных действий, свойственных серосодержащим веществам, следует отнести их раздражающее и некротически-воспалительное влияние на слизистые оболочки. При подкожном применении (Г. Т. Черненко, 1957; Л. И. Танк, 1961; Kelly e. a., 1960) АЭТ, цистамин и цистеамин раздражают чувствительные окончания на месте введения (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, Л. И. Танк, 1961). По данным Г. М. Айрапетяна (1964), цистафос при местном применении лишен раздражающих свойств. При подкожном и внутримышечном введении 20% раствора этого вещества некрозов не обнаружено.

В настоящее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что токсичность и радиозащитный эффект не связаны друг с другом. Точку зрения о независимости радиозащитного действия и токсических проявлений разделяют многие авторы (П. П. Саксонов и др., 1968; В. С. Шашков и др., 1967, 1970; З. Бак, 1968; Stefano, 1962; Scott, 1963). Выяснение интимных механизмов токсичности радиозащитных препаратов, что практически совершенно не разработано, может внести существенный вклад в понимание природы радиозащит-



ного эффекта, разработку способов снижения токсичности и поиски новых высокоэффективных нетоксичных противолучевых препаратов.

Ослабление токсического эффекта при повторном введении радиопротекторов, очевидно, можно представить с позиций, известных в общей фармакологии. В этом случае лекарственное вещество оказывается способным индуцировать синтез ферментов, что ведет к ускорению расщепления химического соединения в течение длительного времени.

Доказано, что воздействие массивными дозами или длительное применение лекарственного вещества может стимулировать синтез ферментных систем, ответственных за расщепление не только этого, но и других химических препаратов, введенных с первым веществом или после него. Это не может не отразиться на обмене веществ и, разумеется, на их токсикологической и фармакологической активности.

#### **Всасывание, распределение и метаболизм радиопротекторов в организме**

Токсичность, фармакокинетика и проявление основного фармакологического эффекта любого лекарственного вещества находятся в прямой зависимости от скорости достижения препаратом рецептора, с которым он взаимодействует. Независимо от того, вводится ли лекарственное вещество парентерально или внутрь, оно должно проникнуть через систему биологических мембран. В ряде случаев фармакологический эффект достигается не сразу, а после превращения неактивного предшественника в результате метаболизма в активное лекарственное вещество. Так, реализация защитного эффекта цистаминна происходит после его превращения в цистеамин, АЭТ — в 2-меркаптоэтилгуанид, 5 — окситриптофана — в серотонин, имипромина — дезипрамин (пертофан). Во всяком случае, реализация фармакологического эффекта наступает лишь после того, как химическое вещество уже взаимодействовало со специфическим или неспецифическим рецептором.

Вопросы проницаемости химических веществ подробно изложены А. С. Трошиным (1956), Д. Н. Насоновым (1962) и особенно полно в переведенной на русский язык монографии Э. Альберта (1971).



Следует подчеркнуть, что к радиопротекторам, как и к другим препаратам, широко используемым в медицинской практике, полностью применимы законы фармакокинетики, в основе которых лежат достижения современной фармакологии. Безусловно, судьба лекарственного вещества в организме тесно связана с механизмом его физиологического действия.

Изучение всасывания и метаболизма радиопротекторов, их распределения по органам и тканям, клеточным органеллам и органоидам, исследование характера связи с липидами, белками и нуклеопротеидами в клетке, депонирования, динамики свободных и связанных форм этих препаратов, выведения из организма предпринимались именно для выяснения механизмов защитного действия и решения ряда вопросов практического применения.

Опубликовано лишь несколько новых работ, посвященных этим вопросам (С. П. Ярмоненко, 1969; А. В. Титов, 1971; В. С. Шашков и др., 1970; М. И. Верховцева, Н. Н. Суворов и др., 1974), авторы которых внесли ряд существенных дополнений в представления о всасывании, распределении и обмене индолилалкиламинов и аминотиолов, обладающих радиозащитным действием.

Следует подчеркнуть, что в литературе в основном приводятся данные, характеризующие метаболизм радиопротекторов, главным образом аминотиолов, у мелких лабораторных животных при парентеральном введении в организм. Сведения же об их обмене у крупных лабораторных животных и особенно у человека фрагментарны и отчасти противоречивы. Изучению особенностей метаболизма радиопротекторов при их введении внутрь внимания уделялось еще меньше. Между тем изучение скорости всасывания имеет чисто практическое значение, так как обосновывает выбор оптимальных сроков введения вещества до облучения. Не вызывает сомнения и тот факт, что от скорости всасывания вещества и накопления его в тканях зависит и величина защитного эффекта, в особенности для серосодержащих веществ.

Обнаружение в организме лекарственных препаратов вообще и радиозащитных в частности сопряжено с рядом методических трудностей. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки.

Наиболее широко в фармакологических исследованиях распространен метод изотопной индикации. Для этих



целей радиозащитные вещества метили по сере, углероду, тритию или фосфору. Недостаток данного метода состоит в том, что в этом случае обнаруживают метку как в исходном веществе, так и в метаболитах. Однако этот недостаток может свидетельствовать и о достоинствах метода, так как он позволяет одновременно суммарно определить исходное вещество и продукты его превращений в этой или иной ткани. Это особенно важно в тех случаях, когда с веществом в организме очень быстро происходят те или иные превращения (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964). Несомненно, применение двойной метки устранило бы большинство недостатков этого в общем ценного метода исследования. К сожалению, работ с использованием двойной метки в радиобиологической литературе мы не обнаружили.

В отношении SH- и S—S-соединений применяются методы титрования этих групп, что позволяет количественно определить аминотиолы и дисульфиды в том случае, когда есть уверенность, что в титруемой среде отсутствуют вещества, способные определяться вместе с SH- или S—S-группами или затруднять титрование. Колориметрическое же определение сульфгидрильных и дисульфидных групп радиозащитных веществ в тканях организма дает лишь качественную оценку, так как в гомогенатах тканей содержится большое количество S—H-групп различного происхождения. Используется и метод электрофореза, если хорошо известны промежуточные продукты превращения вещества, когда они и исходный препарат движутся с различной скоростью в электрическом поле. Применительно к этой группе веществ и моноаминов используются методы электроспектрофлуорометрии, спектрофотометрии и хроматографии. Последний метод для индолилалкиламинов разработан и апробирован Н. Н. Суворовым с сотрудниками (1972).

### **Всасывание и распределение серосодержащих веществ**

Как известно, максимальное защитное действие радиопротекторов при их парентеральном введении проявляется в течение ближайших 15—20 мин, а при введении внутрь — через 30—40 мин. Эта закономерность находит удовлетворительное объяснение и коррелирует со скоростью всасывания этих веществ при указанных путях введения.

Рис. 1. С  
внутри

Сплош  
крови — с  
в крови;

Цис  
ших до  
он исче  
1954).  
ви соба  
100 мг/л  
ции цис  
6 мин с  
она бы  
Кол  
мально  
происхо  
(Mundy  
указан  
ва вы  
1959; В  
занов,  
goire e



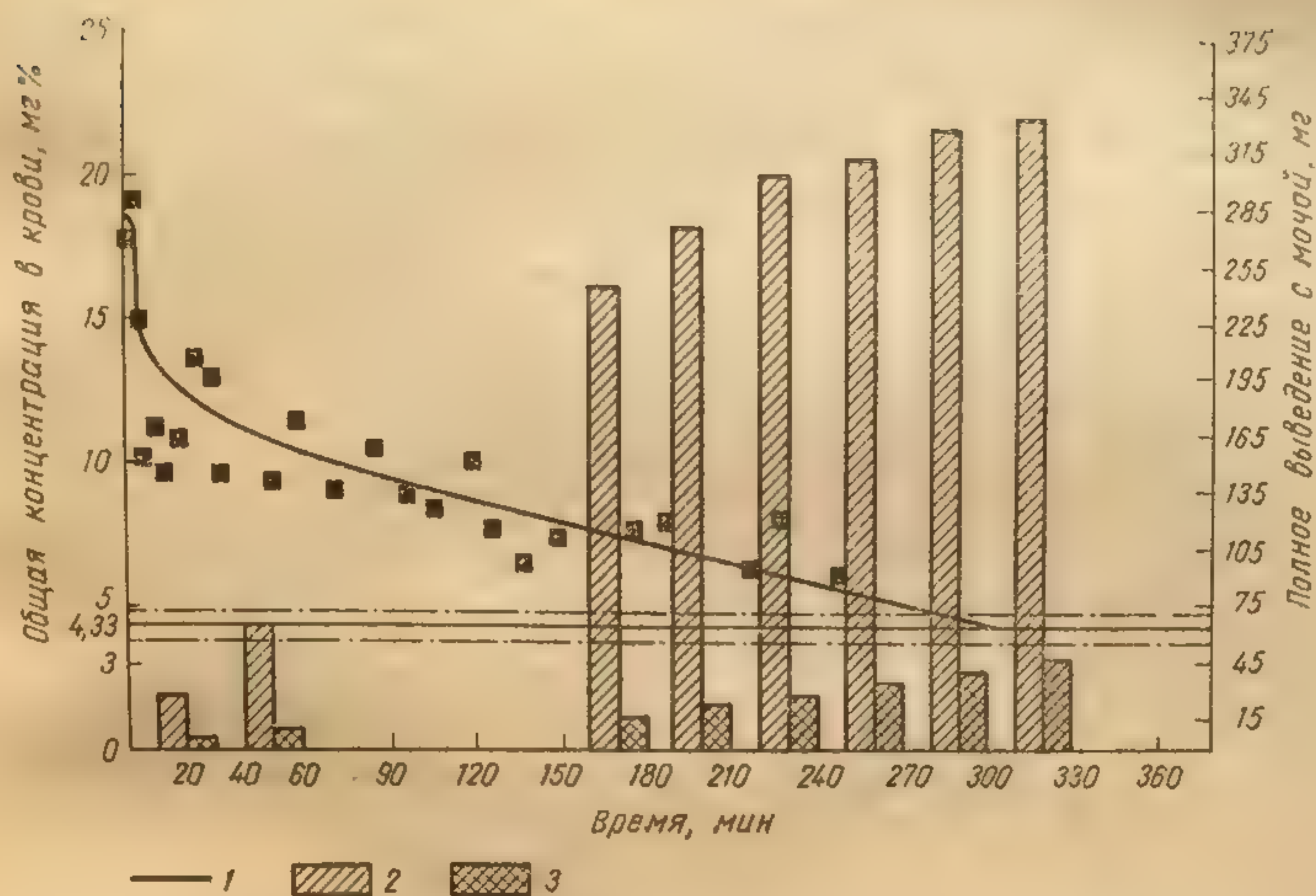


Рис. 1. Содержание SH- и SS-групп в крови и моче собак после внутривенного введения цистеамина (100 мг/кг). Исследования начинали через 6 мин после инъекции.

Сплошная линия параллельно оси абсцисс на уровне 4,33 мг на 100 г крови — содержание групп в крови контрольных животных. 1 — S—H-группы в крови; 2 — S—H-группы в моче (суммарно); 3 — S—S-группы в моче (суммарно) (Mundy e. a., 1961).

Цистеамин, введенный внутривенно кроликам в больших дозах, в течение 45 мин исчезает из крови. У собак он исчезает из крови медленнее (Fischer, Goutier-Pirotte, 1954). Уровень содержания веществ с SH-группой в крови собак после введения цистеамина (МЭА) в дозе 100 мг/кг возрастает (рис. 1). После аналогичной инъекции цистамина (рис. 2) концентрация S—S-групп через 6 мин составляет 200 мг/100 мл. В последующие 17 мин она быстро падает.

Количество же SH-групп достигает своего максимального уровня за 25 мин. Снижение их концентрации происходит со скоростью, наблюдаемой и у цистеамин (Mundy e. a., 1961). При внутрибрюшинном введении указанного радиопротектора значительные его количества выявлялись в крови уже через 15 мин (С. Я. Арбузов, 1959; В. И. Бодяжина, А. П. Кирющенко, 1960; В. А. Базанов, 1961; Bacq, 1952; Fischer e. a., 1954; Verly, Gregoire e. a., 1954).



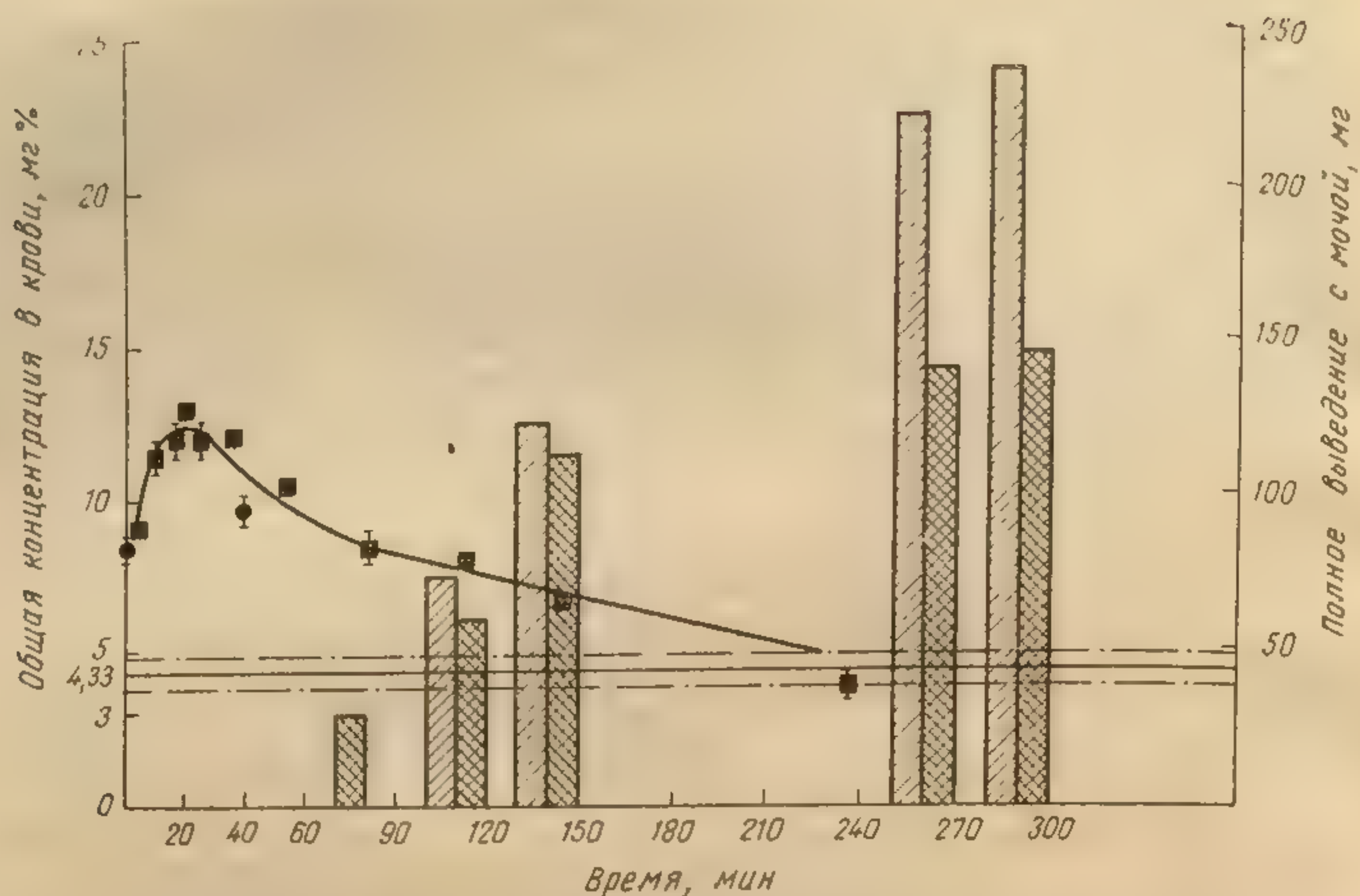


Рис. 2. Содержание SH- и SS-групп в крови и моче собак после внутривенной инъекции цистамина в дозе 100 мг/кг. Обозначения те же, что и на рис. 1 (Mundy e. a., 1961).

При определении сульфгидрильных групп через меньшие промежутки времени цистеамин и цистамин удавалось обнаружить в крови уже через 2 мин после их внутрибрюшинной инъекции (Lelievre, Betz, 1959). Через 20 мин всасывание препаратов из брюшной полости практически полностью заканчивалось (Eldjarn, Nygaard, 1954).

В опытах А. В. Титова (1971) дан подробный экспериментальный анализ всасывания амниотнолов из желудочно-кишечного тракта различных видов животных (табл. 36).

Для оценки скорости всасывания радиопротекторов у собак А. В. Титов использовал косвенные методы: динамику изменения радиоактивности крови после скармливания соединений, меченных по сере, и прирост небелковых тиолов в плазме крови. При применении меченых цистамина, цистафоса и N-тетраметилцистамина в дозах, близких к предельно переносимым (0,1—0,4 ммоль/кг), в течение 1-го и 2-го часа после их введения наблюдалось увеличение радиоактивности, а после 3-го часа происходил ее медленный спад. Через 6 и 24 ч в крови еще обнаруживалась радиоактивная метка.



Таблица 36

Всасывание аминотиолов из желудочно-кишечного тракта у различных животных (А. В. Титов, 1971)

Вид животных и их число	Препараты	Доза, ммоль/кг	Срок исследования							
			30 мин				60 мин			
			обнаружено (в % от дозы)		всосалось (% от дозы)	скорость всасывания (мг МЭА на 1 кг за 1 мин)	обнаружено (в % от дозы)		всосалось (% от дозы)	скорость всасывания (в мг МЭА на 1 кг за 1 мин)
			желудок	кишечник			желудок	кишечник		
Мыши (12)	Цистамин	4	35,5±2,3	10,4±1,2	54,1	5,5	19,4±2,2	7,2±1,2	73,4	1,9
» (10)	Цистафос	4	36,4±1,9	11,2±0,6	52,4	5,3	31,0±1,6	4,9±0,7	64,1	1,2
» (14)	Цистеамин	4	35,5±1,6	12,6±0,9	52,1	5,3	29,6±1,4	5,4±1,0	65,0	1,3
Крысы (6)	Цистамин	2,2	—	—	—	—	80,3±4,6	4,9±0,6	14,8	0,42
» (12)	»	1,1	—	—	—	—	69,5±2,7	2,7±0,1	27,8	0,35
Морские свин- ки (6)	»	1,1	—	—	—	—	42,4±3,5	2,7±0,7	54,9	0,56
Собаки (9)	»	0,4	—	—	—	—	17,7±4,6	8,4±5,1	73,3±6,6	0,41
» (5)	Цистафос	0,4	—	—	—	—	13,9±1,8	4,5±1,2	81,6±1,5	0,42

Примечание. Срок исследования у крыс и морских свинок — 2 ч. Дозы цистамин даны в расчете на потенциальный тиол.



Таблица 36

Всасывание аминокислот из желудочно-кишечного тракта у различных животных (А. В. Титов, 1971)

Вид животных и их число	Препараты	Доза, ммоль/кг	Срок исследования					
			30 мин			60 мин		
			обнаружено (в % от дозы)		всосалось (% от дозы)	обнаружено (в % от дозы)		всосалось (% от дозы)
			желудок	кишечник		желудок	кишечник	
Мыши (12)	Цистамин	4	35,5±2,3	10,4±1,2	54,1	19,4±2,2	7,2±1,2	73,4
» (10)	Цистафос	4	36,4±1,9	11,2±0,6	52,4	31,0±1,6	4,9±0,7	64,1
» (14)	Цистеамин	4	35,5±1,6	12,6±0,9	52,1	29,6±1,4	5,4±1,0	65,0
Крысы (6)	Цистамин	2,2	—	—	—	80,3±4,6	4,9±0,6	14,8
» (12)	»	1,1	—	—	—	69,5±2,7	2,7±0,1	27,8
Морские свинки (6)	»	1,1	—	—	—	42,4±3,5	2,7±0,7	54,9
Собаки (9)	»	0,4	—	—	—	17,7±4,6	8,4±5,1	73,3±6,6
» (5)	Цистафос	0,4	—	—	—	13,9±1,8	4,5±1,2	81,6±1,5

Примечание. Срок исследования у крыс и морских свинок — 2 ч. Дозы цистаминна даны в расчете на потенциальную тиол.



Сходные результаты были получены при изучении динамики изменений небелковых тиоловых соединений. Содержание этих соединений в крови через 1—3 ч после введения указанных радиопротекторов увеличивалось, а к 4—5 ч возвращалось к исходному уровню.

Полученный экспериментальный материал дает основание предполагать, что у собак всасывание протекторов в основном заканчивается в течение 2—3 ч.

Для уточнения сроков окончания всасывания протекторов были проведены прямые определения их содержания в желудочно-кишечном тракте. При введении протекторов мелким животным в оптимальных радиозащитных дозах, близких к предельно переносимым, всасывание происходит с различной скоростью. Весьма быстро протекторы всасываются у мышей. Через 30 мин после введения цистеина, цистамина и цистафоса в желудочно-кишечном тракте этих животных обнаружено 46—48% введенного количества, а через 60 мин — 23—36%. Скорость всасывания в течение первых 30 мин составляет 5,3—5,5 мг/кг за 1 мин, а за последующие 30 мин — 1,2—1,9 мг/кг.

У крыс и морских свинок всасывание происходит значительно медленнее, чем у мышей. Через 2 ч после введения цистамина в дозе 2,2 ммоль/кг в желудочно-кишечном тракте морских свинок и крыс остается соответственно 45 и 72% введенной дозы. Скорость всасывания за первые 2 ч соответствовала 0,56 и 0,35 мг/кг за 1 мин. Увеличение дозы цистамина для крыс до 4,4 ммоль/кг не оказало существенного влияния на скорость всасывания. При введении цистамина и цистафоса собакам в дозах, близких к предельно переносимым, в течение первого часа всасывается 73—82% введенного количества. В кишечнике животных всех исследованных видов аминокислоты не накапливаются в значительных количествах. Так, у собак в период, когда большая часть вещества покидает желудок, в кишечнике обнаруживается 4,5—8,5% введенной дозы.

При радиометрическом изучении динамики поступления  $^{35}\text{S}$ -АЭТ С. П. Ярмоненко с соавторами (1965) установили, что его концентрация при внутрибрюшинном введении белым мышам в крови достигает максимума уже в первые 2½ мин. В печени максимальная концентрация наблюдается за 10 мин и по абсолютным значениям в 5 раз превышает концентрацию в крови.



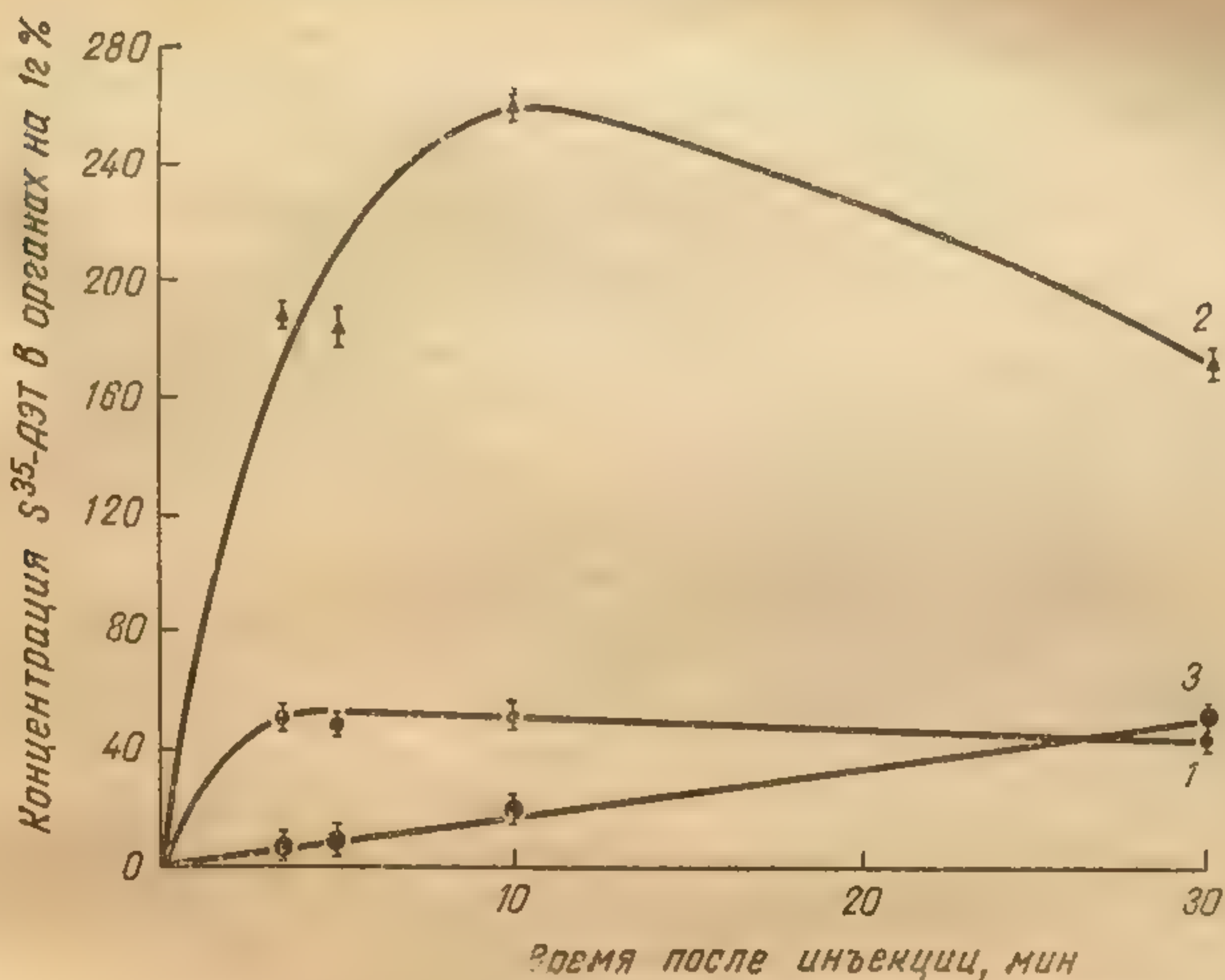


Рис. 3. Динамика поступления  $^{35}\text{S}$ -АЭТ в кровь (1), печень (2) и головной мозг (3) при внутрибрюшинном его введении интактным мышам (С. П. Ярмоненко, 1969).

Через 30 мин концентрация  $^{35}\text{S}$ -АЭТ в органах уменьшается (рис. 3). Накопление препарата в мозге происходит постепенно, достигая максимума только к 30-й минуте.

По данным, приведенным Andrews и Sneider (1959), максимальное содержание АЭТ в плазме крыс наблюдается между 8-й и 10-й минутой после внутрибрюшинного его введения.

Э. Г. Михайлова (1962), И. С. Белоконский, А. М. Русанов и др. (1961) показали, что АЭТ и его производные при введении внутрь собакам всасываются несколько медленнее, чем цистамин (рис. 4).

Из приведенных данных видно, что скорость всасывания эффективных и неэффективных для защиты препаратов, производных цистаминна и АЭТ, у собак почти одинакова. Максимальная радиоактивность крови наблюдается через 2—3 ч после введения. В дальнейшем высокий уровень радиоактивности продолжает удерживаться еще несколько часов. Остаточная радиоактивность регистрируется даже через 24 ч, возможно, за счет обратного всасывания продуктов расщепления и поступления их в кровь.



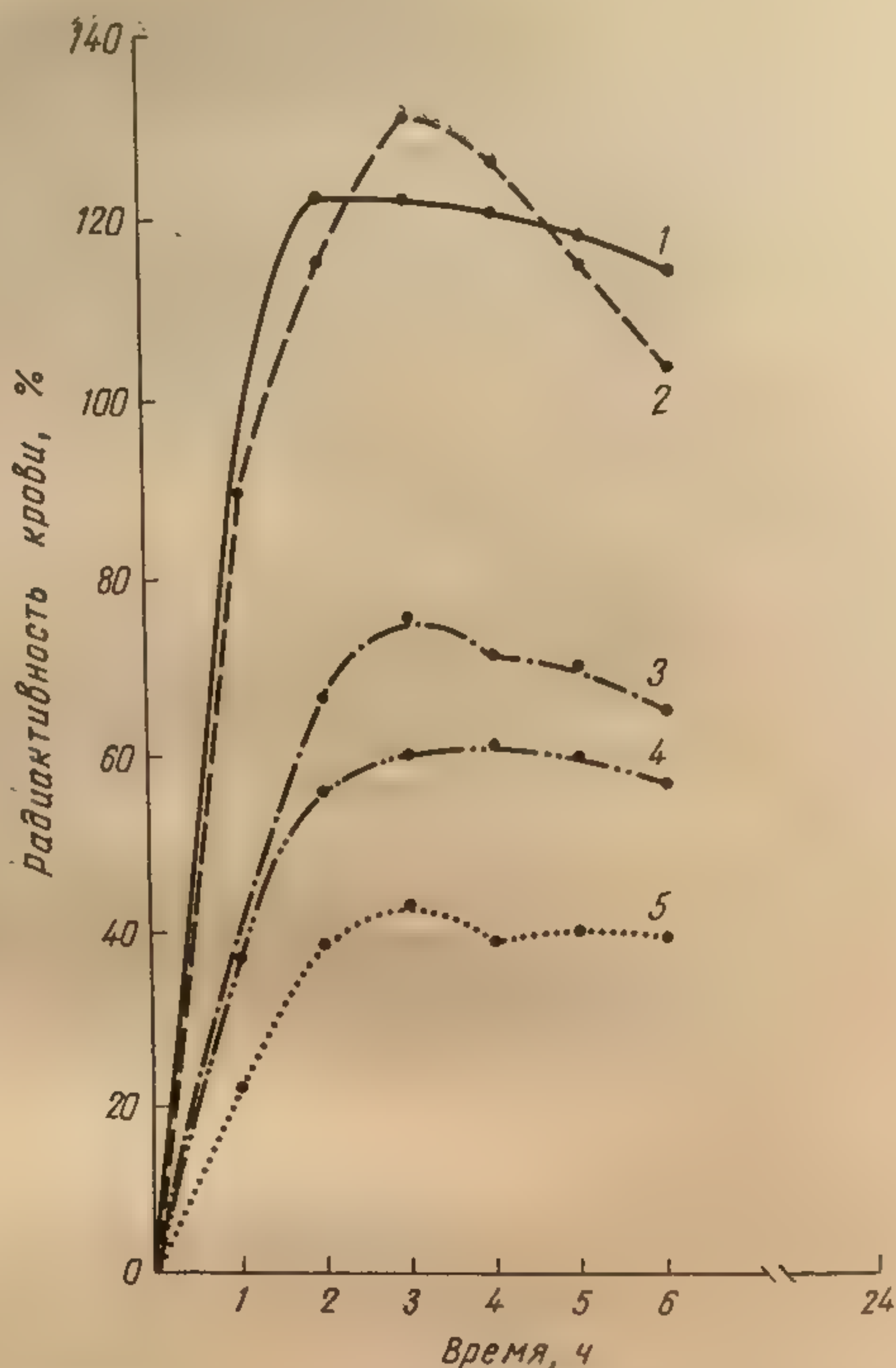


Рис. 4. Изменение радиоактивности крови после введения собакам меченных  $^{35}\text{S}$  радиопротекторов.

1 — дисульфид 5-меркаптопентиленамина; 2 — цистамин; 3 — АЭТ; 4 — этили-зотиуроний; 5 — дисульфид меркаптоэтилгуанидина (Э. Г. Михайлова, 1962).

В экспериментах Shapiro с соавторами (1961), Kollman с соавторами (1963) при введении мышам внутрь меркаптоэтилгуанидина и его дисульфида через 30 мин концентрация препаратов в крови достигала максимального уровня.

Распределение серосодержащих радиопротекторов преимущественно проводилось с помощью меченных по  $^{35}\text{S}$  препаратов. В отдельных экспериментах распределение препаратов изучали путем определения —S—H и —S—S-групп, методом ауторадиографии. Оказалось, что распределение цистамин, цистеамин, МПА, АЭТ и МЭГ в органах и тканях животных очень сходно по дан-



ным различных отечественных и зарубежных авторов (Г. В. Калистратов, 1964; Г. В. Калистратов, Е. Ф. Романцев, 1964; А. В. Титов, 1960, 1971; Mundy e. a., 1961; Mondovi e. a., 1962, и др.).

Как видим, этим вопросам посвящено большое количество работ, и это не случайно, так как содержание препарата в тканях, клетке и ее органоидах является интегральным показателем поступления вещества, его распада и выведения.

А. В. Титов (1971) считает, что определение в тканях тиоловых соединений затруднено в связи с неустойчивостью тиоловых групп низкомолекулярных аминотиолов. Используя метод хроматографии в собственной модификации (1970), автор установил, что через 30 мин после внутрибрюшинного введения цистамин крысам в дозе 1 ммоль/кг в наибольших концентрациях цистеамин (МЭА) содержится в почках, в наименьших — в крови (табл. 37).

В тканях селезенки, печени и кишечника цистеамин обнаружен также в значительных количествах. Через 60 мин концентрация цистеамин в исследованных органах уменьшается в 2 раза. Аналогичные результаты получены и методом электрофореза.

Хроматографическое определение суммарного количества продуктов распада цистамин показало, что их наибольший уровень обнаруживается в печени и почках, наименьший — в крови и головном мозге. Количество продуктов распада в процентах по отношению к общему содержанию радиоактивной серы с течением времени увеличивается. Высокое содержание продуктов распада цистамин в печени подтверждает важную роль ее в процессах биотрансформации этого вещества.

Сопоставление прироста небелковых тиолов в тканях через 30 и 60 мин после инъекции цистамин и количества в них цистеамин показывает достоверные отличия, что свидетельствует об обусловленности их прироста за счет цистеамин. А. В. Титов считает, что по приросту небелковых тиолов в тканях при введении цистамин можно судить о накоплении в них указанного препарата.

В опытах, проведенных Eldyarn с соавторами (1954), сравнивалось распределение  $^{35}\text{S}$  в органах и тканях крыс через 30 мин после подкожного введения меченых цистамин и цистеамин. Несмотря на малочисленность животных (в 2 опытах — по одной крысе), в общем пока-



Таблица 37

Увеличение содержания небелковых тиолов (НТ) и продуктов их распада в тканях крыс после внутрибрюшинной инъекции  $^{35}\text{S}$ -цистамин (А. В. Титов, 1971)

Органы и ткани	Сроки исследования, мин					
	30			60		
	НТ	МЭА	продукты распада	НТ	МЭА	продукты распада
Кровь	$0,70 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,06$	$0,23 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,04$
Селезенка	$3,10 \pm 0,42$	$2,63 \pm 0,06$	$0,62 \pm 0,07$	$0,62 \pm 0,08$	$0,88 \pm 0,14$	$0,61 \pm 0,06$
Кишечник	$3,0 \pm 0,27$	$2,64 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,15$	$1,02 \pm 0,12$	$0,70 \pm 0,04$
Головной мозг	$1,2 \pm 0,16$	$1,66 \pm 0,07$	$0,18 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,04$
Печень	$3,10 \pm 0,35$	$2,84 \pm 0,33$	$1,11 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,20$	$0,94 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,12$
Почки	$4,71 \pm 0,43$	$4,50 \pm 0,26$	$1,26 \pm 0,12$	$1,56 \pm 0,25$	$1,20 \pm 0,14$	$1,19 \pm 0,14$

Примечание. Величины выражены в микроатомах серы на 1 г влажной ткани.



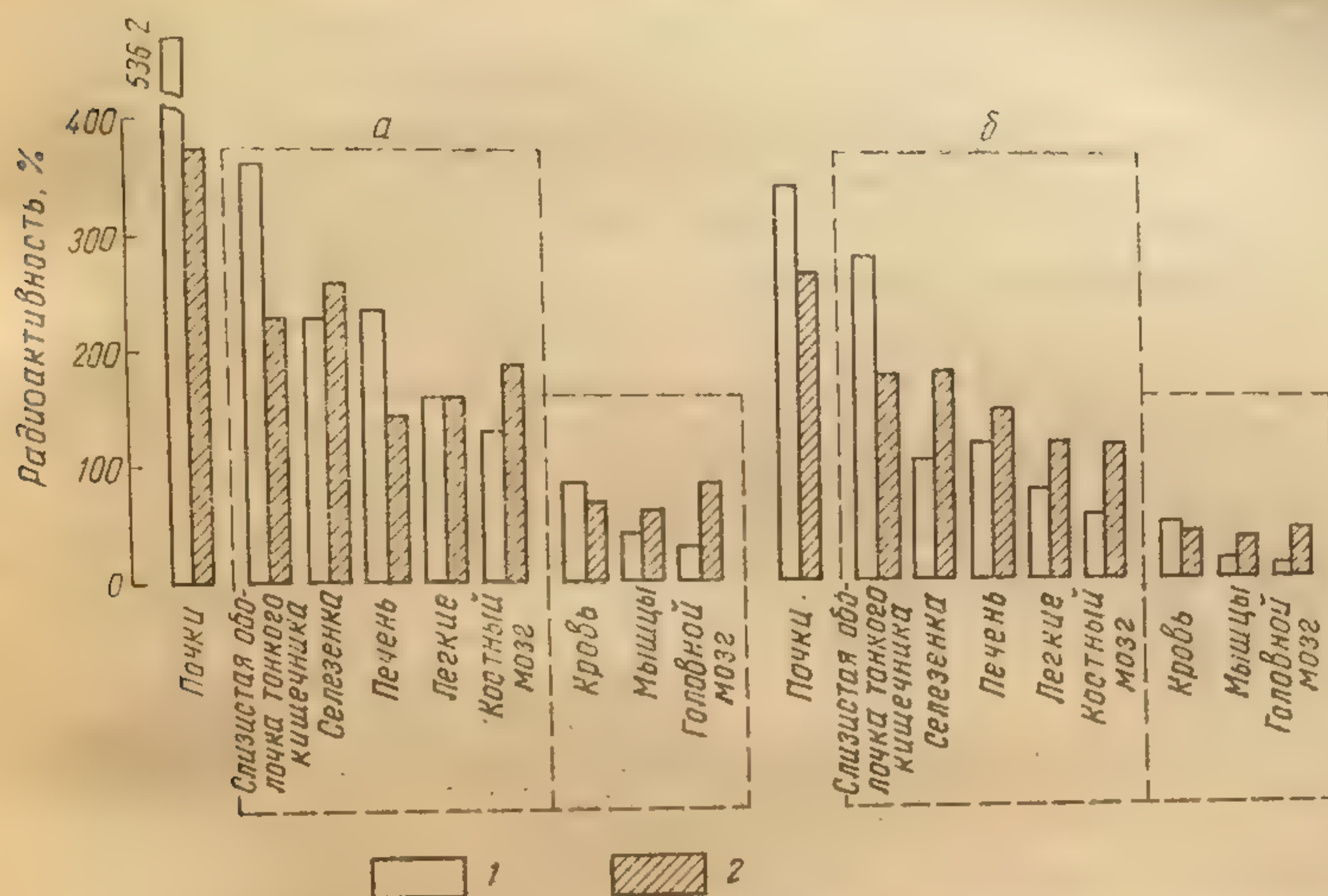


Рис. 5. Распределение  $^{35}\text{S}$  между органами и тканями крыс через 1 (а) и 3 (б) ч после внутрибрюшинного введения  $^{35}\text{S}$ -цистамина и  $^{35}\text{S}$ -дисульфида 5-меркаптопентиленамина (% к равномерному распределению).

1 —  $^{35}\text{S}$ -цистамин; 2 —  $^{35}\text{S}$ -дисульфид 5-меркаптопентиленамина.

зано накопление препаратов в костном мозге и селезенке, печени, почках, легких, кишечнике. Аналогичные данные о распределении цистамина и цистеамина обнаружены при внутрибрюшинной инъекции и введении внутрь (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский и др., 1960; А. В. Титов, 1962).

Это положение хорошо подтверждается данными Э. Г. Михайловой (1962), представленными на рис. 5.

Из рис. 5 видно, что распределение эффективного радиопротектора цистамина и неэффективного 5-меркаптопентиленамина в принципе однотипно. Наибольшее количество радиоактивности обнаружено в органах выделения и в радиочувствительных тканях. Однако, если через 3 ч концентрация  $^{35}\text{S}$ -цистамина снижается, то количество  $^{35}\text{S}$ -дисульфида 5-меркаптопентиленамина почти не изменяется.

Сопоставляя данные приведенных экспериментов, можно выявить, что указанные количественные закономерности распределения препаратов группы цистамин — ци-



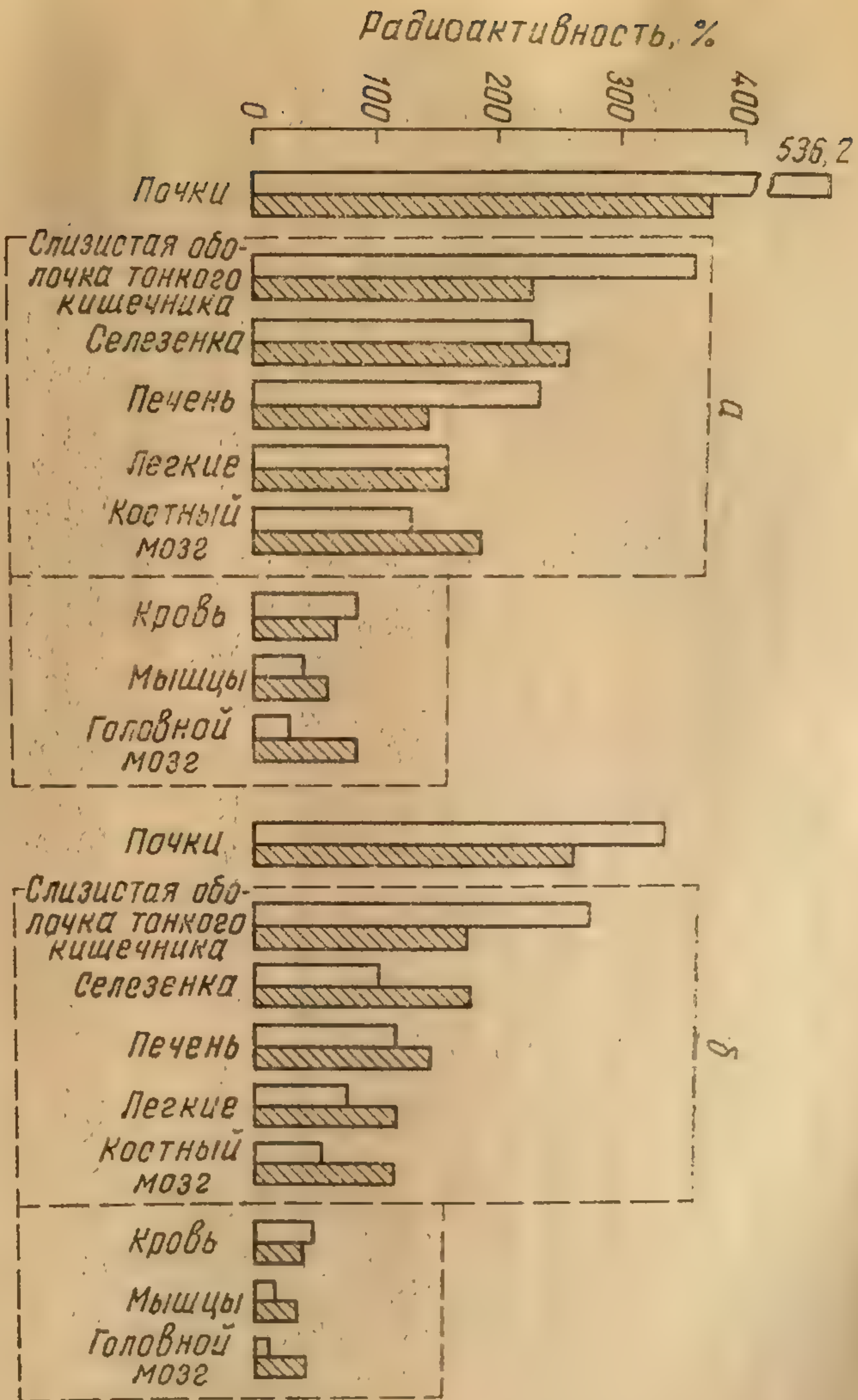


Рис. 5. Распределение  $^{35}\text{S}$  между органами и тканями крыс через 1 (а) и 3 (б) ч после внутрибрюшинного введения  $^{35}\text{S}$ -цистамина и  $^{35}\text{S}$ -дисульфида 5-меркаптопентиленамина (% к равномерному распределению).

1 —  $^{35}\text{S}$ -цистамин; 2 —  $^{35}\text{S}$ -дисульфид 5-меркаптопентиленамина.



стеамин наблюдаются при любом пути введения и способе определения, т. е. накопление препаратов в большей степени происходит в органах кроветворения и выделения, а также в кишечнике.

Различия в содержании цистаминна установлены не только для отдельных органов и тканей организма, но и в клеточных органеллах (Mondovi e. a., 1962), что наглядно иллюстрирует табл. 38, взятая из работы этих авторов.

Таблица 38

Распределение активности  $^{35}\text{S}$  в субклеточных фракциях органов и тканей крыс через 15 мин после внутривенной инъекции 0,5 мКи цистаминна на 100 г веса животных (Mondovi e. a., 1962)

Ткань	Общая радиоактивность гомогената, имп/мин на 1 г	Радиоактивность в процентах от активности гомогената		
		связанная со структурами клеток	связанная белком в надосадочной жидкости	свободная в надосадочной жидкости
Печень	2173	18,2	4,3	72,5
Селезенка	3362	25,7	8,3	66
Почки	8085	12	5	83
Мозг	2289	24,5	10	65,6
Семенники	1438	10,5	2	87,5
Тонкий кишечник (слизистая оболочка)	3732	14,5	3	82,5
Вилочковая железа	2016	29,5	3,5	67
Костный мозг	1655	39	2,5	58,5
Мышцы	1073	17,5	4,5	78
Сердце	1207	18	5	77
Легкое	3590	27	14,5	58,5
Надпочечники	805	18,5	14,5	67
Поджелудочная железа	1750	23	4	73
Хрусталик	63	—	—	—
Слюнные железы	7986	21,5	6	72,5
Лимфатические железы	895	25,5	1,5	73

Обращает на себя внимание высокая концентрация вещества в структуре клеток (ядра, митохондрии, микросомы), селезенке, костном мозге, вилочковой железе,



т. е. в органах, хорошо защищаемых препаратом. В хрусталике и семенниках, плохо защищенных от воздействия радиации, наоборот, вещество обнаруживается в незначительных количествах.

Данные литературы о влиянии величины дозы на характер распределения радиопротекторов в организме ограничены. А. В. Титов (1971) изучил распределение цистамина в организме мышей при внутрибрюшинном введении доз от 0,2 до 1,0 ммоль/кг. В указанном интервале доз при увеличении вводимой дозы концентрация изотопа возрастала во всех тканях. Однако с возрастанием дозы относительный уровень метки после инъекции цистамина через 15 и 30 мин в крови, скелетных мышцах и головном мозге увеличивается, а в печени и легких — снижается. В селезенке и кишечнике относительный уровень накопления вещества не зависит от дозы.

В зависимости от способа введения содержание цистамина в тканях и органах мышей изменяется мало, тогда как у крыс оно отличается существенно при парентеральном и энтеральном путях поступления. Причина такого различия связана с плохой всасываемостью радиопротекторов из желудочно-кишечного тракта у крыс.

По данным А. В. Титова, цистамин, цистеамин, цистафос и N-тетраметилцистамин в организме мышей распределяются сходным образом. Все они накапливаются в повышенных концентрациях в таких органах, как почки, печень, легкие, селезенка, кишечник, костный мозг, и в относительно небольших концентрациях содержатся в крови, скелетных мышцах, сердце и семенниках. При внутрибрюшинном введении максимальные концентрации в большинстве тканей достигаются к 15-й мин, а в головном мозге — к 30-й мин.

Наряду с чертами сходства в распределении изученных протекторов обнаруживаются и некоторые различия. В частности, через 15 и 30 мин после введения цистафоса концентрация изотопа и прирост небелковых тиолов в крови и почках были ниже, а в легких — несколько выше, чем при применении цистамина. Особенно резкие различия отмечены в головном мозге, в котором при применении цистафоса накапливалось на 20—30% меньше протекторов, чем при введении цистамина или N-тетраметилцистамина. Такие результаты, вероятно, объясняются тем, что негидролизованные молекулы цистафоса медленнее проникают через гемато-энцефалический



барьер, чем таковые цистамин, или N-тетраметилцистамина. Приведенные факты дают основание предполагать, что одной из причин меньшей токсичности цистафоса по сравнению с другими исследованными протекторами является более медленное прохождение его через гемато-энцефалический барьер.

Существенный интерес представляют данные о характере распределения протекторов в организме крупных животных, таких, как собаки, которые по интенсивности обменных процессов стоят ближе к человеку, чем грызуны.

Достаточно полных сведений по этому вопросу в доступной литературе нам найти не удалось. Большинство авторов видовые различия реакции животных на токсическое действие ряда лекарственных веществ связывают с неодинаковой интенсивностью их распада в организме. Не исключено, однако, что эти различия могут определяться также видовыми особенностями распределения лекарственного вещества в организме. Проведенное А. В. Титовым (1971) сравнительное изучение распределения цистамин в организме мышей, крыс и собак подтверждает это предположение. В серии экспериментов мышам, крысам и собакам протектор инъецировали внутривенно, чтобы исключить возможные видовые различия скорости поступления протектора в ткани, а исследования проводили через 15 мин после их введения, когда в организме большая часть протектора еще не подвергается процессам биотрансформации и защитный эффект четко выражен. При применении цистамин в дозе 20 мг/кг в организме собак, крыс и мышей его распределение происходит по-разному (табл. 39).

Оказалось, что концентрация протектора, введенного в одинаковой дозе, в селезенке и кишечнике собак в 2—3,3 раза выше, чем у мышей. В более высоких концентрациях цистамин обнаружен также в легких и почках собак (в 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—5 раз). Следует отметить, что концентрация протектора в костном мозге собак не превышала соответствующие величины у крыс.

Распределение меченных <sup>35</sup>S АЭТ, МЭГ и ГЭД в организме интактных животных изучалось многими авторами с применением методов радиометрии (И. С. Белоконски и др., 1961; Э. Г. Михайлова, 1963; Brandford e. a., 1957; Andrews, Sheider, 1959; Antou, 1964), хроматографического анализа и электрофореза (Shapiro e. a.,



Таблица 39

Распределение в тканях серы (в микроатомах на 1 г сырого веса  $\times 100$ ) через 15 мин после внутривенного введения  $^{35}\text{S}$ -цистамина (А. В. Титов, 1971)

Ткани	Вид, доза и число животных						
	мышь, 70 мг/кг (20)	крыса, 30 мг/кг (14)	собака, 10 мг/кг (6)	мышь, 150 мг/кг (12)	крыса, 60 мг/кг (14)	собака, 20 мг/кг (10)	мышь, 20 мг/кг (12)
Селезенка	98 $\pm$ 7	43 $\pm$ 2	56 $\pm$ 2	248 $\pm$ 8	97 $\pm$ 3	114 $\pm$ 2	34 $\pm$ 1
Кишечник	108 $\pm$ 6	52 $\pm$ 2	36 $\pm$ 2	288 $\pm$ 15	119 $\pm$ 3	75 $\pm$ 4	38 $\pm$ 1
Костный мозг	—	51 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2	—	83 $\pm$ 3	28 $\pm$ 2	—
Лимфатические узлы	—	—	28 $\pm$ 3	—	—	69 $\pm$ 4	—
Печень	138 $\pm$ 8	67 $\pm$ 4	19 $\pm$ 4	289 $\pm$ 10	117 $\pm$ 3	73 $\pm$ 2	74 $\pm$ 2
Почки	212 $\pm$ 14	125 $\pm$ 4	155 $\pm$ 18	559 $\pm$ 27	205 $\pm$ 7	290 $\pm$ 14	57 $\pm$ 2
Легкие	84 $\pm$ 3	52 $\pm$ 2	23 $\pm$ 2	238 $\pm$ 7	103 $\pm$ 4	51 $\pm$ 2	35 $\pm$ 1
Сердце	56 $\pm$ 1	29 $\pm$ 2	11 $\pm$ 1	143 $\pm$ 5	50 $\pm$ 2	31 $\pm$ 2	19 $\pm$ 1
Скелетные мышцы	58 $\pm$ 3	18 $\pm$ 2	6 $\pm$ 0,2	134 $\pm$ 6	40 $\pm$ 1	16 $\pm$ 2	13 $\pm$ 1
Головной мозг	72 $\pm$ 4	23 $\pm$ 2	8 $\pm$ 1	144 $\pm$ 4	50 $\pm$ 3	18 $\pm$ 1	15 $\pm$ 1
Кровь	30 $\pm$ 3	16 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1	86 $\pm$ 4	28 $\pm$ 1	28 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1



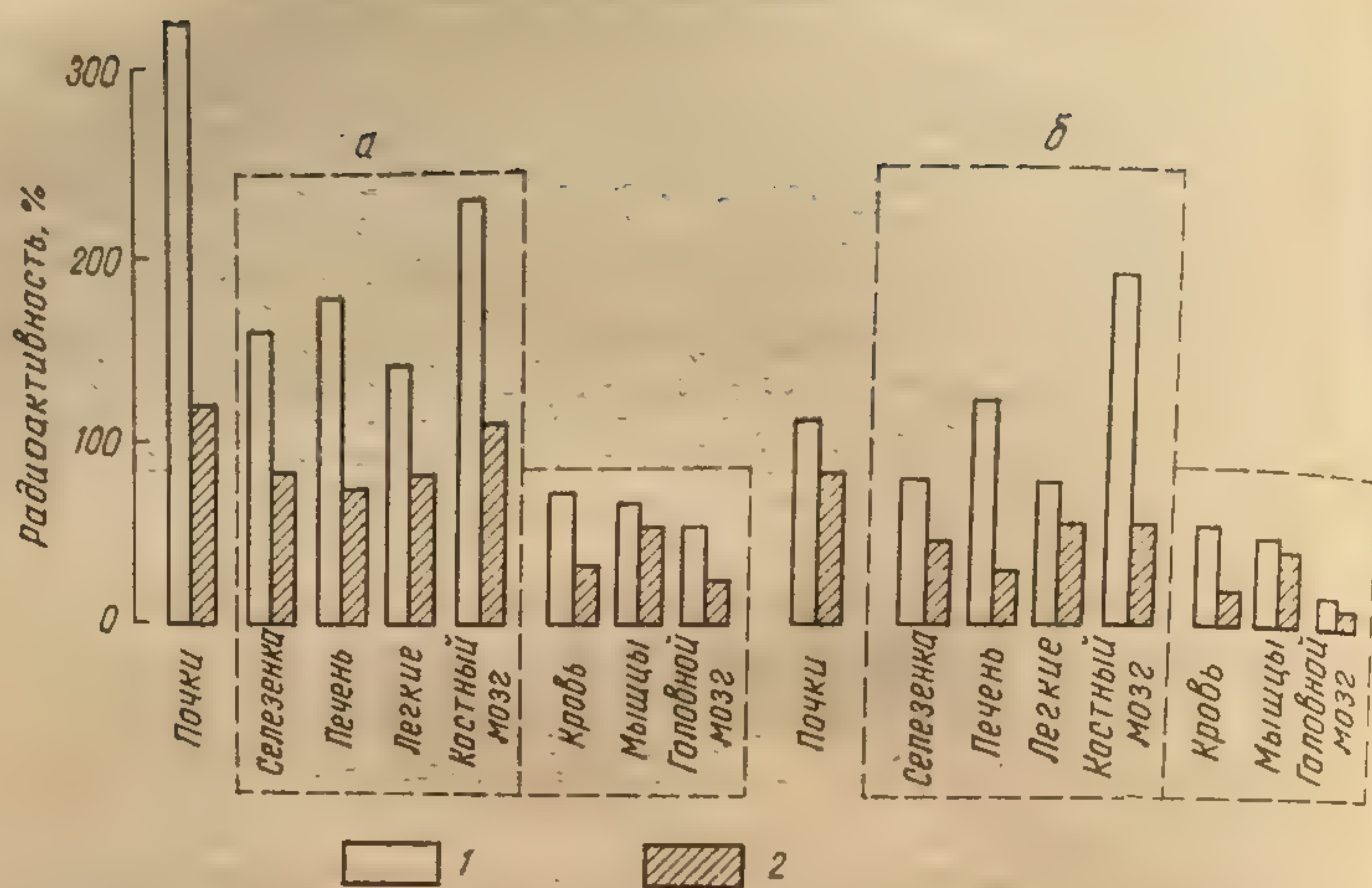


Рис. 6. Распределение  $^{35}\text{S}$ -АЭТ и  $^{35}\text{S}$ -этилизотиуриона по органам и тканям белых крыс через 1 (а) и 3 (б) ч после внутрибрюшинной их инъекции (в % к равномерному распределению).  
1 —  $^{35}\text{S}$ -АЭТ; 2 —  $^{35}\text{S}$ -этилизотиурионий (Э. Г. Михайлова, 1963).

1961, 1963; Kollman e. a., 1963), ауторадиографии (Maison, Leonard, 1963). Все приведенные исследования подтвердили первоначальные сведения, полученные Grandford (1957), об избирательном распределении АЭТ и его продуктов распада с преимущественным накоплением в печени, селезенке, костном мозге и слизистой оболочке кишечника и в меньшей степени — в мышцах, крови, головном мозге и семенниках.

Э. Г. Михайлова (1963) также показала, как это видно из рис. 6, что через 1 ч после введения меченного  $^{35}\text{S}$  АЭТ наибольшая радиоактивность наблюдается в почках, несколько меньшая — в костном мозге, печени и селезенке. В легких, мышцах и головном мозге радиоактивность была в 3—7 раз меньше, чем в почках. Через 3 ч радиоактивность в почках уменьшалась в 3 раза, а в костном мозге — только на 17%. Во всех остальных органах радиоактивность за этот отрезок времени снизилась в 2 раза.

Этилизотиурионий, меченный  $^{35}\text{S}$ , распределяется по органам аналогичным образом, но абсолютные величины радиоактивности были значительно меньше, особенно в почках, костном мозге, селезенке и печени.



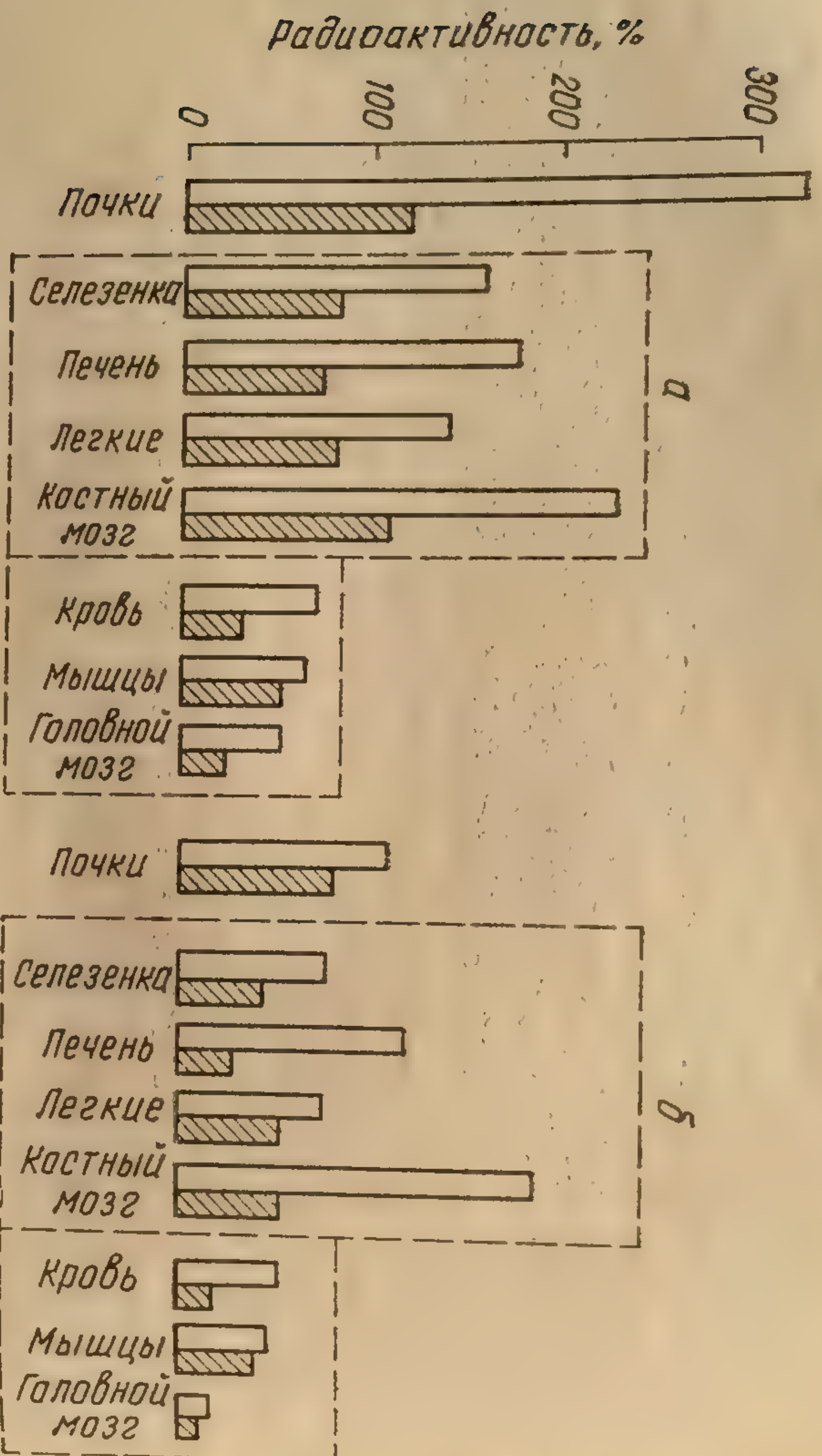


Рис. 6. Распределение  $^{35}\text{S}$ -АЭТ и  $^{35}\text{S}$ -этилглюкурония по органам и тканям белых крыс через 1 (а) и 3 (б) и после внутрибрюшинной их инъекции (в % к равномерному распределению).

1 —  $^{35}\text{S}$ -АЭТ; 2 —  $^{35}\text{S}$ -этилглюкуроний (Э. Г. Михайлова, 1963).

1961, 1963; Kolman e. a., 1963), ауторадиографии (Mair-  
sin Leonard 1963). Распределение



Дисульфид меркаптоэтилгуанидина, меченный  $^{35}\text{S}$ , распределялся аналогично АЭТ. Но в селезенке в отличие от АЭТ наблюдались большие его концентрации, чем в костном мозге.

Kollman с соавторами (1963) установили, что у мышей концентрация связанных с белком и свободных форм МЭГ и ГЭД и других метаболитов АЭТ, меченных  $^{35}\text{S}$ , через 30 мин после введения их в больших дозах внутрь (в селезенке и костном мозге) в 2 раза меньше, чем при внутрибрюшинной инъекции. В печени, наоборот, количество ГЭД было в 3 раза больше при введении вещества внутрь.

Сходные данные по распределению АЭТ, меченного  $^{35}\text{S}$ , опубликованы Andrews, Sneider (1959) и А. М. Русановым (1962). В опытах А. М. Русанова сразу после введения  $^{35}\text{S}$ -АЭТ наибольшая радиоактивность была обнаружена в сердце, затем (в порядке убывания) — в почках, печени, тонком кишечнике, легких и селезенке. Через час этот ряд по степени убывания радиоактивности можно было составить следующим образом: почки — печень — селезенка — тонкий кишечник — сердце.

Распределение АЭТ, меченного  $^{35}\text{S}$  и  $^{14}\text{C}$ , также показало, что вещество больше концентрируется в печени, селезенке, костном мозге и слизистой оболочке кишечника, чем в крови, мышцах и головном мозге (Brandford e. a., 1957; Doherty, 1960). Аналогично распределение и АЭТ, меченного  $^3\text{H}$  (Eldjarn, Nygaard, 1954; Doherty, 1960).

С. П. Ярмоненко, В. М. Федосеев и др. (1965) и С. П. Ярмоненко (1969) установили, что подкожное введение АЭТ в дозах, отличающихся от оптимальных радиозащитных в 2—8 раз (150, 75 и 18 мг/кг), через 30 мин после инъекции не влияет существенно на относительное распределение препарата по органам (кровь, головной мозг, печень, селезенка). Содержание АЭТ, меченного  $^{35}\text{S}$ , в органах облученных мышей (в дозе 800 Р) не отличалось от контроля (препарат вводили до облучения). Исключение составила печень, где концентрация его снижалась на 20%.

При внутрибрюшинном введении препарата сразу после облучения через 20 мин обнаружили большую задержку АЭТ во всех тканях (за исключением печени), чем у необлученных животных. Более высокие концентрации  $^{35}\text{S}$  в органах облученных мышей и крыс обнаружили также А. М. Русанов и сотрудники (1965) и Sha-



риго с сотрудниками (1963) при введении ГЭД мышам внутрь. При фракционированном облучении (400 Р 3 раза через 72 ч) с введением АЭТ, меченного  $^{35}\text{S}$ , в дозе 150 мг/кг перед каждым воздействием, наблюдали кратковременное увеличение концентрации вещества после каждого облучения с нормализацией через 20 мин (С. П. Ярмоненко и др., 1965; С. П. Ярмоненко, 1969). В. А. Базанов (1958, 1961), изучая накопление в тканях селезенки и печени крыс  $^{35}\text{S}$ -цистеаминна и суммарно цистаминна и цистеаминна, установил, что после облучения в органах несколько уменьшается не только накопление изотопа, но и общее содержание цистаминна. У облученных животных не наблюдается второго пика увеличения радиоактивности в костном мозге (у интактных крыс 1-й пик наступает через 3 ч, а 2-й — через 12 ч после введения препарата) (Maisin e. a., 1954).

При изучении распределения  $^{35}\text{S}$ -цистеаминна (Patt, 1953) преимущественное его накопление обнаружили в печени, слизистой оболочке тонкого кишечника и в костном мозге. Согласно наблюдениям Л. С. Исуповой и др. (1961), максимальная концентрация  $^{35}\text{S}$  после введения меченного цистеаминна в тканях наблюдалась через 15—30 мин. Наибольшее включение изотопа отмечено в почках, печени, слизистой оболочке кишечника, наименьшее — в легких и сердце. В мышцах и костном мозге обнаружили низкую концентрацию изотопа. В костный мозг вообще проникает очень мало цистеина (Л. С. Исупова и др., 1961). При определении небелковых S — Н-групп в крови облученных и интактных животных после введения цистеина существенных отличий в концентрации этих групп не наблюдали (И. И. Иванов и др., 1961; Л. С. Исупова, В. Г. Яковлев, 1960).

Изучая распределение глутатиона при внутривенном или внутрибрюшинном введении мышам и крысам, обнаружили, что наибольшее содержание этого соединения наблюдается в печени, почках и селезенке. В крови, мышцах и семенниках препарат практически не накапливается (Cronkite e. a., 1950).

Выявлены черты сходства и различия в распределении эффективных серосодержащих веществ и неэффективного в радиозащитном отношении метионина, меченного  $^{35}\text{S}$  (Friedberg e. a., 1948; С. Н. Александров, 1956; Gaitonde, Richter, 1955). Концентрация метки через 2—3 ч после введения метионина распределялась (в по-

Результаты фракционирования  
содержания  
фракции  
представлены в табл. 1  
Образование  
(ЛМСС)  
тельно  
концентрации  
щевой —  
Распределение  
после  
Тк  
Большебе  
Мечевидн  
Реберный  
Череп  
Сердце  
Аорта  
Желудок  
Тимус  
Селезенка  
Почки  
Надпочечн  
Легкое  
Печень  
Кишечник  
Кожа  
Скелетные  
Мозг  
Хрусталик  
Стекловид  
Приве  
способно  
(Denko e



рядке убывания) следующим образом: слизистая оболочка кишечника, печень, лимфатические узлы, поджелудочная железа, почки, селезенка, костный мозг, плазма, семенники, сердце, головной мозг, скелетные мышцы. Во фракциях свободных аминокислот тех же органов распределение вещества было несколько иным (Friedberg e. a., 1948).

Определение концентрации диметилсульфоксида (ДМСО) в органах показало, что этот протектор сравнительно равномерно распределяется в мягких тканях, концентрация ДМСО в твердых тканях — костной и хрящевой — во много раз меньше.

Таблица 40

*Распределение меченного  $^{35}\text{S}$  ДМСО в организме крысы через 2 ч после местного и внутрибрюшинного введения препарата (Denko e. a., 1967)*

Ткань (орган)	Концентрация ДМСО (имп/мин на 1 мг ткани)	
	нанесение на кожу	внутрибрюшинное введение
Большеберцовая кость	95	302
Мечевидный отросток	17	100
Реберный хрящ	59	132
Череп	12	24
Сердце	151	849
Аорта	124	617
Желудок	226	1215
Тимус	179	997
Селезенка	176	1268
Почки	179	963
Надпочечники	132	430
Легкое	198	1081
Печень	117	618
Кишечник	186	959
Кожа	4844	782
Скелетные мышцы	202	797
Мозг	117	968
Хрусталик	128	138
Стекловидное тело	163	1008

Приведенная табл. 40 демонстрирует проникающую способность ДМСО при нанесении на поверхность кожи (Denko e. a., 1967). Распределение ДМСО в мягких тка-



нях примерно такое же, как и у других серосодержащих протекторов.

Концентрация препарата в селезенке при поверхностном нанесении в 7 раз меньше, чем при внутрибрюшинном. Так как, по данным Moos и Kim (1968), кратковременного погружения хвоста у мышей в ДМСО достаточно для защиты от летального облучения, то, по-видимому, механизм защиты ДМСО иной, чем для других серосодержащих протекторов, и не связан прямо с накоплением протектора в радиочувствительных тканях.

### **Метаболизм и выведение серосодержащих веществ**

Из представленных выше материалов следует, что радиозащитные препараты обладают способностью концентрироваться в радиочувствительных системах, от которых в первую очередь зависит исход лучевого поражения (органы кроветворения, кишечник и т. д.). Для понимания механизма радиозащитного действия этих веществ большое значение имеет изучение их внутриклеточной локализации и путей биотрансформации.

Известно, что аминотиолы и их дисульфиды, попадая в организм, претерпевают ряд изменений, начиная с момента всасывания и кончая выведением из организма продуктов их обмена, т. е. эти вещества активно метаболизируют. Поэтому в тканях организма наряду с исходными соединениями и продуктами кишечного обмена присутствуют другие промежуточные продукты.

В настоящее время основные пути биотрансформации серосодержащих радиопротекторов охарактеризованы с достаточной полнотой во многих работах (А. В. Титов, 1971; Bacq e. a., 1952; Fischer, Goutier, Pirotte, 1954; Lelievre, 1959; Mondovi e. a., 1962). В этих и других исследованиях отчетливо показано, что цистамин, попадая в кровь, быстро путем восстановления превращается в цистеамин с последующим превращением в конечные продукты обмена — таурин и сульфаты. Другим путем превращения является окисление цистамин в сульфон и далее до конечных продуктов обмена. Возможно и дезаминирование цистамин с помощью диаминооксидаз (Berget, Blaschko, 1957; Cavalinpi e. a., 1957), хотя этот путь имеет второстепенное значение, поскольку активность диаминооксидазы угнетается цистеамином.



А. В. Титов (1962), изучая количество небелковых —SH- и —S—S-групп в различных органах крыс после введения цистамина, доказал, что в тканях цистамин не содержится, а имеется только цистеамин. Через час постепенно исчезает и цистеамин, который либо разрушается, либо связывается с белками тканей.

Различают, с одной стороны, свободный и связанный с биосубстратами радиопротектор, с другой — его —SH- или —S—S-формы. Но, несмотря на то что изучению форм протектора в тканях посвящено много исследований, представления по этому вопросу до сих пор противоречивы. Очевидно, это связано с недостатками методических приемов определения радиопротекторов. В процессе анализа могут происходить взаимодействие протектора с компонентами клетки, окисление кислородом воздуха и другие реакции. Многие белки в пробирке связывают низкомолекулярные тиолы и дисульфиды, однако природа реакций, в ходе которых происходит присоединение протектора к белкам, полностью не раскрыта.

Eldyarn с соавторами (1956, 1957), Pihl, с соавторами (1958) установили, что серосодержащие радиопротекторы образуют смешанные дисульфиды с глутатионом, цистеином и белками организма, дезоксирибонуклеазой и цитохромом С. Авторы придают особое значение в механизме проявления веществом радиозащитной активности образованию смешанных дисульфидов. Однако последующие работы ставят под сомнение роль образования смешанных дисульфидов в проявлении веществом радиозащитной активности.

Shapiro с соавторами (1963) вводили мышам радиозащитные дозы МЭГ и ГЭД, меченные  $^{35}\text{S}$ . Различные формы, содержащие  $^{35}\text{S}$ , разделяли методом бумажной хроматографии и электрофореза. Обнаружили  $^{35}\text{S}$ , связанную с белком, ГЭД, тауроциамином, гуанидоэтансульфоновой кислотой, S-ацетил-2-меркаптоэтилгуанидином и сульфатом. В тканях имеется МЭГ, но он является одним из основных продуктов экскреции даже при введении чистого ГЭД. Гуанидиноэтилдисульфид восстанавливается в организме до SH-производного МЭГ, как и цистамин превращается в цистеамин.

Для изучения характера связей с протектором А. В. Титов (1971) использовал белки печени и селезенки (гистоны, глобулины ядерного вещества, водорастворимые белки митохондрий, альбумины и глобулины гнало-



плазмы) и гемоглобин, в молекуле которого, как известно, содержатся SH-группы и не имеется S—S-групп.

При инкубации раствора гемоглобина с цистамином в течение 60 мин при температуре 37°C наблюдалось уменьшение содержания тиоловых групп в белке (табл. 41). Снижение содержания тиоловых групп в гемоглобине соответствовало количеству связанной им радиоактивной метки. Эти данные позволили прийти к выводу, что связывание протектора с гемоглобином происходит в основном в ходе реакций тиол-дисульфидного обмена. Такое мнение подкрепляется данными об утрате гемоглобином способности связывать протектор в условиях предварительного блокирования его тиоловых групп или при кислой реакции среды (pH 4,0), когда тиоловые группы не диссоциируют и реакции тиол-дисульфидного обмена не протекают. В реакцию тиол-дисульфидного обмена с цистамином вступают не все тиоловые группы гемоглобина, а только наиболее реакционноспособные (50% от общего содержания).

Таблица 41  
Связывание  $^{35}\text{S}$ -цистамина с гемоглобином (А. В. Титов, 1971)

Состав проб	Продолжительность инкубации, мин.	Число опытов	Обнаружено групп* (моль белка)	Связалось цистамина моль/моль белка	
				по снижению групп в белке	по радиоактивной метке
Гемоглобин	0	4	8,0	—	—
	30	4	8,0	—	—
Гемоглобин + цистамин	5	4	5,1	2,9	2,9
	10	4	4,6	3,4	3,4
Гемоглобин ± цистамин	20	4	4,1	3,9	3,9
	60	4	4,2	3,8	3,9
Гемоглобин ± этилмалемид	30	5	4,4	—	—
Гемоглобин + этилмалемид + цистамин	30	5	4,2	0,1	Следы
Гемоглобин (pH 4,0) + цистамин	30	4	8,0	0,0	Следы

\* 1 моль гемоглобина = 68 000.

Как оказалось, гемоглобин обладает способностью связывать и некоторые другие дисульфиды. Скорость взаимодействия низкомолекулярных дисульфидов с гемоглобином зависит от их химического строения. Быстро реа-



гируют производные этилмеркаптана, имеющие в своем составе основную группу (аминную или гуанидиновую), т. е. соединения, обладающие радиозащитной способностью. Введение в состав дисульфидов карбоксильной, бутильной, циклогексильной и бензильной групп, а также увеличение длины углеводородной цепи приводит к снижению скорости их взаимодействия с гемоглобином. Следует отметить, что дисульфиды, медленно реагирующие с гемоглобином, по литературным данным, не защищают или слабо защищают животных от действия ионизирующего излучения.

Тканевые белки *in vitro* также обладают способностью связывать в значительных количествах цистамин и цистеамин в ходе реакций тиол-дисульфидного обмена. Расчеты показывают, что вводимая животным защитная доза цистаминна может быть полностью связана тканевыми белками. Однако *in vivo* этого не наблюдается, поскольку в тканях присутствуют ферментативные системы, разрушающие дисульфидные связи (Eldjarn, 1965; Skrede, 1968).

При гомогенизации тканей в нейтральных и слабощелочных растворах происходит связывание протектора. Этот процесс можно предотвратить, если обработку ткани вести в кислой среде (рН 2). При проведении обработки тканей в кислой среде установлено, что в период проявления радиозащитного эффекта (спустя 15 и 30 мин после внутрибрюшинного введения) только небольшая часть находящегося в тканях протектора связана с биомакромолекулами (4—9%). Основное количество протектора находится в свободном состоянии и удаляется из гомогенатов тканей при их промывании 2% раствором метафосфорной кислоты.

А. В. Титов (1971), Eldjarn (1954, 1956) установили, что *in vitro* цистамин восстанавливается в цистеамин не только гомогенатами тканей, но и эритроцитами. Эти факты дали основание предположить, что подобные процессы протекают и в организме. Как показало определение содержания небелковых тиоловых и дисульфидных соединений в тканях, цистамин в организме мышей и крыс почти полностью восстанавливается в цистеамин и в период проявления радиозащитного эффекта находится в тканях в основном в восстановленной форме.

Цистафос в условиях *in vitro* также гидролизует эритроцитами и гомогенатами головного мозга с образо-



ванием цистеаминна и ортофосфата (Ackerfeldt, 1960, 1962). Результаты исследований А. В. Титова (1971) продемонстрировали, что этот процесс может протекать и в целом организме, причем скорость его у мышей достаточно велика. Уже через 5 мин после внутривенного введения цистафоса в радиозащитной дозе (2 ммоль/кг) в крови и тканях он не обнаруживается, а определяется цистеамин в значительных количествах. По данным этого автора, скорость гидролиза цистафоса у животных разных видов неодинакова. У мышей гидролиз протекает быстро, у собак — медленнее (в течение 30 мин). Eldjarn и Pihl (1956) установили, что дисульфиды восстанавливаются в тиолы глутатионредуктазой печени.

Серосодержащие вещества и продукты их обмена выводятся из организма различными путями: почками, печенью, дыхательными путями и с потом. Преимущественная их часть экскретируется с мочой. Экскреция этих веществ изучена в основном в опытах на мелких лабораторных животных, причем большинство авторов определяли суммарное количество препарата и продуктов его распада в условиях парентеральной инъекции.

Внутрибрюшинное введение мышам цистеаминна, цистаминна и цистафоса в дозе, эквивалентной в расчете на тиол и потенциальный тиол (2 ммоль/кг), приводит к выведению практически одинаковых количеств цистеаминна — 20—24% от введенной дозы (А. В. Титов, 1971). Это может свидетельствовать об одинаковых скоростях обмена веществ в организме. При введении мышам N-тетраметилцистамина в меньшей дозе (1,6 ммоль/кг) с мочой выводится столько же тиолов, как и при применении цистаминна. Автор связывает это с тем, что продуктом превращения N-тетраметилцистамина является не МЭА, а N-диметилмеркаптоэтиламин, который медленнее подвергается процессам обезвреживания и поэтому в больших количествах выводится через почки. У крыс в отличие от мышей при применении цистаминна и цистеаминна в эквимолекулярной дозе с мочой экскретируются неодинаковые количества тиола. При применении цистаминна у них выводится в 2 раза меньше протектора, чем при введении цистеаминна, что можно объяснить замедленным восстановлением цистаминна в цистеамин.

Видовые различия в выведении радиопротекторов выявляются и при различных путях их введения в организм. У мышей и крыс при внутривенном введении ци-

стеаминна  
практически  
соответствует  
внутри  
крыс и 27

Выведение  
дозах циста

Протектор

Цистамин  
гидрохлорид

То же

Цистафос

»

У собак  
внутри  
с мочой  
3—4 ч  
в крови  
(5-й и 6-й)  
свидетел  
ции цист  
при введ  
с мочой  
внутри

В усл  
стафоса  
чия в их  
ражены  
ном опр  
было ус  
дятся в  
фоса, а  
продукты



стеамина в дозе 2 ммоль/кг с мочой экскретируются практически одинаковые количества вещества (24 и 17% соответственно), в то время как при введении вещества внутрь выделение цистеамина с мочой составило 5% у крыс и 27% у мышей (А. В. Титов, 1971).

Таблица 42

Выведение цистеамина с мочой у собак после применения в одинаковых дозах цистамина и цистафоса (в % от введенной дозы) (А. В. Титов, 1971)

Протекторы	Способ введения	Доза, ммоль/кг	Число наблюдений	Сроки исследования, ч						
				1	2	3	4	5	6	8
Цистамин гидрохлорид	Внутривенно	0,4	6	1,0±0,1	5,0±0,5	3,6±0,8	0,9±0,09	—	0,1	—
То же	В желудок	0,4	6	0,6±0,1	1,7±0,2	1,2±0,2	1,3±0,3	—	0	—
Цистафос	Внутривенно	0,4	11	17,2±1,5	9,2±0,7	3,2±0,3	0,9±0,04	—	0,2	—
»	В желудок	0,4	4	0,7±0,1	2,0±0,2	1,8±0,3	0,4±0,1	—	0	—

У собак после внутривенной инъекции и введения внутрь цистамина или цистафоса в дозе 0,4 ммоль/кг с мочой экскретируется цистеамин в течение первых 3—4 ч (табл. 42). В эти сроки протектор присутствует в крови и, вероятно, в тканях. В более отдаленные сроки (5-й и 6-й час) выводятся только продукты распада, что свидетельствует об отсутствии или о низкой концентрации цистеамина в крови. Необходимо подчеркнуть, что при введении исследованных протекторов собакам внутрь с мочой их выводится в 2—5 раз меньше, чем после внутривенного способа применения.

В условиях внутривенного введения цистамина и цистафоса у собак обнаруживаются количественные различия в их экскреции с мочой, которые особенно резко выражены в первые 30 мин после введения. При отдельном определении цистафоса, цистамина и цистеамина было установлено, что в первые 30 мин с мочой выводятся в основном негидролизированные молекулы цистафоса, а в более отдаленные сроки — преимущественно продукты его превращения (цистеамин и цистамин).



внутри выделение цистеамина с мочой составило 5% у крыс и 27% у мышей (А. В. Титов, 1971).

Т а б л и ц а 42

Выведение цистеамина с мочой у собак после применения в одинаковых дозах цистамина и цистафоса (в % от введенной дозы) (А. В. Титов, 1971)

Протекторы	Способ введения	Доза, ммоль/кг	Число наблюдений	Сроки исследования, ч						
				1	2	3	4	5	6	8
Цистамин гидрохлорид	Внутривенно	0,4	6	$1,0 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,8$	$0,9 \pm 0,09$	—	0,1	—
То же	В желудок	0,4	6	$0,6 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,3$	—	0	—
Цистафос	Внутривенно	0,4	11	$17,2 \pm 1,5$	$9,2 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,04$	—	0,2	—
»	В желудок	0,4	4	$0,7 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,1$	—	0	—

У собак после внутривенной инъекции и введения внутри цистамина или цистафоса в дозе 0,4 ммоль/кг



В опытах на крысах и кроликах Eldjarn с соавторами (1954) показали, что после подкожной инъекции  $^{35}\text{S}$ -цистамина метка выводится с мочой и желчью преимущественно в виде свободных сульфидов таурина и незначительного количества неизмененного препарата.

Кроме цистамина и цистеамина, у мышей и собак с мочой после введения цистеамина выделяются в значительном количестве сульфаты и таурин, в меньших концентрациях — гипотаурин, цистамин, дисульфоксид и некоторые неидентифицированные продукты (Verlye. a., 1954; Salvador e. a., 1957).

Цистеамин, цистамин, АЭТ и другие серосодержащие вещества, включая и их метаболиты, при внутривенном введении очень быстро появляются в моче (через 30 мин). Выведение  $^{35}\text{S}$  продолжается у мышей и собак в течение 8 дней, а у крыс — 2—3 сут после инъекции препаратов (Э. Г. Михайлова, 1962; А. В. Титов, 1962; Basq e. a., 1952; Fischer e. a., 1954; Verly e. a., 1954). В поздние сроки  $^{35}\text{S}$  выводится с калом (В. А. Базанов, 1961).

Сравнительное изучение выведения цистамина и АЭТ и их производных с мочой у собак при введении внутрь препаратов, меченных  $^{35}\text{S}$ , проведенное Э. Г. Михайловой (1962) (табл. 43), показало, что экскреция всех 5 веществ активно происходит уже в течение первого часа. Максимальная радиоактивность зарегистрирована в течение 2—4 ч с последующим постепенным уменьшением. За 6 ч выводится 24,3—32,5% введенной  $^{35}\text{S}$ .

Скорость выведения метки химически близких соединений, обладающих радиозащитной активностью, и неэффективных препаратов практически одинакова.

Интересно отметить, что повышение скорости выведения цистеамина у крыс с мочой и калом обнаружено после облучения (С. Я. Арбузов и др., 1961).

О всасывании и обмене мексамина в организме в литературе имеются единичные работы. Kveder и McIsaak (1961) показали, что 80% введенного 5-метокситриптамина (мексамина) выделяется с мочой через 24 ч, а 95% его превращается в 5-метоксииндолилуксусную кислоту.

В. С. Шашков с сотрудниками (1970) и М. И. Верховцева с сотрудниками (1974) провели изучение скорости всасывания и выведения препарата при различных путях введения (внутримышечно и внутрь) в организм мышей и собак с помощью  $^3\text{H}$ -мексамина (В. С. Шашков и др.,



Таблица 43

Введение с мочой  $^{35}\text{S}$  после введения собакам S-серосодержащих препаратов (% к введенной активности)  
(Э. Г. Михайлова, 1962)

Препарат	Количество выведенной активности $^{35}\text{S}$ через						
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	24 ч
Цистамин							
Дисульфид-5-меркап- топентиленамина	$1,67 \pm 0,47$	$7,22 \pm 3,0$	$9,1 \pm 5,2$	$4,57 \pm 1,07$	$5,6 \pm 0,36$	$4,23 \pm 3,4$	$0,84 \pm 0,22$
АЭТ	$0,65 \pm 0,33$	$2,99 \pm 1,66$	$3,38 \pm 1,46$	$2,59 \pm 1,25$	$2,59 \pm 1,25$	$2,23 \pm 0,75$	$0,84 \pm 0,51$
Этилизотиуроний	$2,1 \pm 0,29$	$8,2 \pm 1,2$	$8,2 \pm 2,54$	$6,1 \pm 1,3$	$4,3 \pm 0,87$	$3,6 \pm 0,55$	$0,6 \pm 0,2$
Дисульфид меркап- тоэтилгуанидина	$1,92 \pm 0,38$	$6,28 \pm 0,7$	$9,24 \pm 1,44$	$4,83 \pm 1,45$	$6,04 \pm 1,57$	$3,98 \pm 0,98$	$0,3 \pm 0,08$
	$0,93 \pm 0,79$	$3,67 \pm 0,71$	$4,18 \pm 1,58$	$3,6 \pm 1,34$	$2,8 \pm 0,89$	$2,3 \pm 0,87$	$0,2 \pm 0,01$



1970) с хроматографической идентификацией препарата и 5-метоксииндолилуксусной кислоты (мыши, собаки) и спектрофотометрически (М. И. Верховцева и др.) при введении мексамина собакам внутрь.

Мышам  $^3\text{H}$ -мексамин внутрибрюшинно вводили в дозе 75 мг/кг (по основанию), внутрь — 250 мг/кг. Доза по радиоактивности составляла при обоих путях введения 1 мкКи/г. Динамику  $^3\text{H}$ -мексамина в крови собак изучали при его введении внутрь в дозе 50 мг/кг (0,25 мкКи/кг). В опытах М. И. Верховцевой и др. мексамин собакам вводили внутрь из расчета 100 мг/кг.

Показано, что при внутрибрюшинном введении  $^3\text{H}$ -мексамина максимум радиоактивности во всех исследованных органах и в крови наблюдается через 15 мин. По убыванию радиоактивности органы располагались в следующем порядке: кровь, почки, селезенка, печень, мышцы, головной мозг. Радиоактивность крови оставалась высокой и в остальные сроки исследования (до 6 ч включительно). Наиболее быстрое падение содержания метки наблюдалось в почках. Так, если через 15 мин уровень радиоактивности почек был близок к уровню радиоактивности крови, то через 1 ч радиоактивность крови в 2 раза превышала радиоактивность почек. Динамика изменения радиоактивности селезенки и печени была близка таковой крови.

Наименьший уровень изотопа зарегистрирован в мышцах и в головном мозге. Через 24 ч во всех исследованных органах отмечены следы радиоактивности.

При введении  $^3\text{H}$ -мексамина внутрь максимум радиоактивности во всех исследованных тканях зарегистрирован через 30 мин. По убыванию радиоактивности ткани располагались в следующем порядке: почки, кровь, печень, селезенка, мышцы, головной мозг.

Динамика выделения изотопа из тканей при введении  $^3\text{H}$ -мексамина внутрь близка таковой при внутрибрюшинном введении. Основная часть метки выделяется из организма за 6 ч.

Хроматографический анализ показал, что через 30 мин 60% радиоактивности почек и 80% радиоактивности остальных тканей принадлежит мексамину и соответственно 40 и 20% — 5-метоксииндолилуксусной кислоте. Через 6 ч примерно 10—15% радиоактивности тканей принадлежало неизмененному мексамину и остальная радиоактивность была, по-видимому, связана с



5-метоксииндолилуксусной кислотой. Через 24 ч следов неизмененного мексамина в организме не обнаружено.

Динамика изменения радиоактивности крови собак при введении  $^3\text{H}$ -мексамина внутрь близка результатам опытов на мышах. Через 24 ч остаточная радиоактивность крови не связана с наличием мексамина.

По данным М. И. Верховцевой с соавторами (1974), содержание мексамина в крови собак через 15 мин составляло  $0,0346 \pm 0,00024$  мг/мл, через 30 мин —  $0,0451 \pm 0,0041$  мг/мл, через 1, 2 и 6 ч  $0,0292 \pm 0,0054$ ;  $0,02272 \pm 0,0070$  и  $0,0131 \pm 0,0065$  мг/кг соответственно. Через 24 ч мексамин в крови не определялся.

Таким образом, приведенные данные о всасывании и обмене мексамина при различных путях его введения в организм соответствуют корреляции между максимумом концентрации препарата в крови и оптимальными сроками проявления радиозащитного эффекта.

Несмотря на то что максимальная концентрация мексамина в крови у собак отмечена через 15—30 мин после его введения, реакция на введение препарата наступала уже через 2—3 мин и характеризовалась проявлением гиперемии слизистых оболочек, слюнотечением, одышки, резкого возбуждения, иногда мочеиспускания и дефекации. Через 30—40 мин возбуждение сменялось вялостью, продолжавшейся около  $1\frac{1}{2}$ —2 ч. Быстро наступающие фармакодинамические сдвиги у собак после введения мексамина разными способами отмечали В. С. Шашков и соавторы (1970, 1972), М. М. Верховцева с соавторами (1974).

#### **Влияние радиозащитных веществ на сердечно-сосудистую систему, дыхание и тонус некоторых гладкомышечных органов**

Влияние радиопротекторов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы имеет большое значение для расшифровки механизма их радиозащитного действия. В первую очередь это важно в связи с выявлением роли общей или местной гипоксии, значение которой для повышения радиорезистентности организма хорошо обосновано.

Известно, что кислородный баланс тканей организма определяется в основном скоростью вентиляции легких, переносом кислорода через стенки альвеол, кислородной



емкостью крови, деятельностью сердца, диссоциацией гемоглобина, артерио-венозной разницей содержания кислорода, состоянием капиллярного русла, утилизацией кислорода тканями и т. д. Но, безусловно, интегральным показателем снабжения тканей кислородом является состояние сердечно-сосудистой системы, характер циркуляции крови, прежде всего артериальное давление, минутный объем крови, масса циркулирующей крови, тонус и проницаемость сосудов, скорость кровотока.

Интерес к данным показателям жизнедеятельности организма понятен, так как изменение функционирования сердечно-сосудистой системы может привести к нарушению кровоснабжения ряда органов, включая и радиочувствительные, к развитию гипоксических состояний различной степени выраженности и длительности, что, естественно, небезразлично для механизма противолучевого эффекта препаратов, т. е. изменение функционального состояния организма, вызванное введением радиопротекторов, может оказать существенное влияние на радиочувствительность.

Необходимо подчеркнуть, что изучение фармакологического действия радиопротекторов проводилось на различных видах животных, преимущественно в острых, реже в хронических экспериментах. При этом использовались различные дозы препаратов и пути их введения в организм. Методы исследования также были неидентичными. Опыты ставились на наркотизированных, децеребрированных, реже интактных животных. Однако, несмотря на различия в постановке экспериментов, выявлены общие феноменологические черты в действии радиопротекторов на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, что делает сопоставимыми результаты опытов, проведенных различными отечественными и зарубежными авторами.

Начиная с ранних работ Robbers (1937), во всех последующих исследованиях при различных путях введения цистеамин и цистамин наблюдали гипотензивную реакцию, степень которой зависела от дозы вводимых веществ и вида животных (Г. И. Смородинцева, 1959; А. А. Смайлене, 1970; Basq e. a., 1951, 1952; Lecomte, 1952; Mandy R., Heiffer, 1960, и др.).

Согласно исследованиям Basq с соавторами (1951, 1952), Г. Т. Черненко (1957), при внутривенном введении наркотизированным кошкам и собакам цистеамин в до-

зах 5—20 мг  
Увеличение  
большое, а  
риального да  
цистеамин, в  
(А. С. Моз  
ное и кратк  
ния. Гипотен  
нии цистеам  
е. а., 1962).

Однако в  
И. И. Бары  
венного введ  
артериально  
внутривенно  
интактным с  
уже значите  
1960). По да  
венном введ  
ным кошкам  
давление с  
10—15 мм  
денервация  
живный эфф

У спина  
ные дозы ц  
риального д  
типичный с  
рый сохран  
ганглиоблок  
ства полнос  
цистеамин  
ответ.

Согласно  
1954; Goffa  
стимуляцию  
а в больших  
Гипотенз  
децеребраци  
(П. И. Смо  
1961).

Так как  
ческих веще  
усиливает г



зах 5—20 мг/кг артериальное давление не изменяется. Увеличение дозы вещества до 65—75 мг/кг вызывает небольшое, а до 100—130 мг/кг — резкое снижение артериального давления. У наркотизированных кроликов цистеамин, введенный внутривенно в дозе 50 мг/кг (А. С. Мозжухин, 1961), оказывал лишь незначительное и кратковременное снижение артериального давления. Гипотензия наблюдается при внутривенном введении цистеамина крысам лишь в дозе 125 мг/кг (Heiffner e. a., 1962).

Однако в хроническом опыте у интактных собак И. И. Барышников с соавторами (1956) после внутривенного введения цистеамина в дозе 14 мг/кг снижение артериального давления не отмечали. При медленном внутривенном введении цистеамина в дозе 100 мг/кг интактным собакам артериальное давление снижалось уже значительно (на 60—80 мм рт. ст.) (Mundy e. a., 1960). По данным В. Е. Белай и др. (1960), при внутривенном введении различных солей цистеамина интактным кошкам и кроликам (15—70 мг/кг) артериальное давление снижалось незначительно, всего лишь на 10—15 мм рт. ст. Внутривенное введение новокаина и денервация каротидных синусов не усиливали гипотензивный эффект указанного препарата.

У спинальных и наркотизированных кошек умеренные дозы цистеамина даже повышают уровень артериального давления. З. М. Бак (1968) считает, что это типичный симпатомиметический эффект препарата, который сохраняется после адреналэктомии и введения ганглиоблокирующих веществ. Симпатолитические средства полностью купируют эту гипертензивную реакцию цистеамина или трансформируют ее в гипотензивный ответ.

Согласно опытам зарубежных авторов (Lecomte, 1954; Goffart, 1954), цистеамин блокирует нервную стимуляцию мозгового вещества надпочечников кошки, а в больших дозах возбуждает секрецию адреналина.

Гипотензивный эффект цистеамина усиливается при децеребрации животных по сравнению с интактными (П. И. Смородинцева, 1958, 1959; С. Я. Арбузов и др., 1961).

Так как радиопротекторы усиливают эффект наркотических веществ, можно полагать, что сам по себе наркоз усиливает гипотензивное действие препаратов из группы



аминотиолов. Характер наркоза и его глубина также отражаются на величине их гипотензивной реакции (Л. И. Танк, В. И. Кузнецов, 1966).

В опытах же Mundy и Heiffer (1960) было показано, что у собак наркоз предотвращал рвоту и судороги, но не изменял реакции сердечно-сосудистой системы на внутривенное введение цистеамина (100 мг/кг). Величину и длительность гипотензии не удавалось изменить назначением атропина, дифенилгидрамина и перерезкой спинного мозга на уровне первого шейного позвонка. По мнению авторов, это свидетельствует о том, что развитие гипотонии не связано с действием цистеамина на центральную и периферическую нервную систему и с освобождением гистамина. Однако по этому вопросу имеются и другие суждения.

Указанные авторы отмечают, что величина сердечного выброса резко уменьшалась до начала падения артериального давления. В нижней полой вене давление, напротив, увеличивалось. Гипотензия, развивающаяся вследствие применения цистеамина, совпадала по времени с брадикардией и увеличением показателя гематокрита. Возникновение депрессорной реакции при этом связывается с уменьшением венозного возврата крови к сердцу. В другой работе этих авторов (Mundy, Heiffer, 1963) показано, что некоторые антигистаминные препараты все же могут уменьшать у собак гипотензивное действие цистеамина. По данным Goffart и Della Bella (1954), изменения артериального давления, вызванные большими дозами цистамина (100 мг/кг, внутривенно), имеют центральное происхождение.

В экспериментах С. Я. Арбузова (1959) и И. И. Барышникова с сотрудниками (1956) в противоположность результатам, приведенным выше, введение атропина уменьшало, а перерезка блуждающих нервов не влияла на снижение артериального давления после введения цистеамина.

В. Е. Белай с соавторами (1960) показали, что в одних и тех же условиях эксперимента введение атропина предупреждало снижение артериального давления, вызываемое малыми дозами цистеамина (5—15 мг/кг), и не влияло на величину гипотензии от больших доз вещества (50—70 мг/кг).

Установлено, что перерезка сино-каротидных зон приводит к усилению и удлинению гипотензивного эффекта



цистеамина (А. С. Мозжухин, 1961). Введение этого протектора в перфузионную жидкость изолированного каротидного синуса вызывает повышение артериального давления (Г. И. Смородинцева, 1958). В. И. Кузнецов, Л. И. Танк (1966) связывают этот эффект с рефлекторным возбуждением сосудодвигательного центра. При этом большое значение отводится целостности рефлекторных путей, участвующих в регуляции артериального давления.

Нарушение как центрального (наркоз, децеребрация), так и периферических звеньев рефлекторной дуги (перерезка нервов) усиливает гипотензивное действие цистеамина.

Возможность угнетения сосудодвигательного центра большими дозами цистеамина продемонстрирована в опытах Г. И. Смородинцевой (1958). При введении его в позвоночную артерию по сравнению с инъекцией той же дозы внутривенно артериальное давление снижалось более выражено. Пропильный аналог цистеамина —  $\gamma$ -меркаптопропиламин (МПА), по данным В. А. Козлова (1965), внутривенно введенный у кроликов в дозе 30 мг/кг, вызывает кратковременное снижение артериального давления; у кошек в той же дозе цистеамина артериальное давление сначала снижает, а затем повышает.

Таким образом, влияние цистеамина на артериальное давление можно связать с различными эффектами препарата. Снижение уровня его может быть обусловлено прямым действием цистеамина на сосуды, влиянием на работу сердца и сосудодвигательный центр. Поскольку введение атропина уменьшает величину гипотензивной реакции организма животных на цистеамин, этот эффект, очевидно, связан с возбуждающим действием его на холинореактивные структуры сердца и сосудов.

Повышение же артериального давления, вызываемое умеренными дозами цистеамина у кошек, по всей вероятности, можно отнести за счет симпатомиметического эффекта препарата.

Фармакологическое действие цистамина вообще и влияние на артериальное давление в частности во многом сходны с действием цистеамина, однако имеются и существенные различия. Выраженное гипотензивное действие цистамина при внутривенном, внутримышечном и подкожном введении препарата было показано еще в



1937 г. Robbers и в дальнейшем было подтверждено рядом отечественных и зарубежных авторов.

Внутривенное введение цистамина уже в дозе 0,1 мг/кг вызывает у наркотизированных и ваготомированных собак и кошек кратковременное (10—15 с) снижение артериального давления (Lecomte, 1952). От доз 1—10—15 мг/кг у наркотизированных кошек препарат при внутривенном введении снижает артериальное давление на 20—60—70 мм рт. ст. (Е. А. Мухин, 1958; Robbers, 1937) с медленным (в течение 20—30 мин) возвращением к исходному уровню. Еще большее увеличение дозы вещества приводит к повышению величины и длительности гипотензивного ответа. Резкая гипотензия у кошек и собак, переходящая в сердечно-сосудистый коллапс с частичной гибелью животных, развивается от дозы цистамина 100 мг/кг (Lecomte, 1952; Mundy, Heiffer, 1960).

Следует подчеркнуть, что кошки менее чувствительны к цистамину, чем кролики. Препарат, внутривенно введенный в дозе 15 мг/кг, у наркотизированных кроликов вызывает стойкое снижение артериального давления (Robbers, 1937). Однако у интактных кроликов, по данным А. С. Мозжухина (1961, 1962), цистамин лишь в дозе 20 мг/кг снижает артериальное давление на 10—30 мм рт. ст., а в дозе 50 мг/кг — на 30—80 мм рт. ст. в течение 1—2 мин с последующим возвращением к исходному уровню.

Lecomte с соавторами (1964) нашли, что цистамин, внутрибрюшинно введенный в дозе 25 мг/кг, у крыс вызывает гипотензию. Снижение давления при введении же цистеамина обнаружено у этих животных от доз, в 3—5 раз больших.

У крыс цистамин в однократной большой дозе (100 мг/кг) при внутрибрюшинном введении вызывает значительное падение артериального давления продолжительностью до 3 ч со всеми симптомами шокового состояния и глубокого сердечно-сосудистого коллапса (Heiffer e. a., 1962), чего не наблюдается от инъекции цистеамина в такой же дозе. Эти данные прямо свидетельствуют о том, что в механизме противолучевого эффекта цистеамина и цистамина у крыс гипотензия не имеет существенного значения. Сходные результаты получили Schlier и Michailov (1965). Ими обнаружено, что у крыс цистеамин в дозе 150 мг/кг не влиял на уровень



артериального давления. Если артериальное давление снижалось гистамином, брадикинином или декстраном, то последующая инъекция цистамина в дозах до 250 мг/кг не вызывала изменений артериального давления.

В. И. Кузнецовым (1962) было проведено подробное исследование гемодинамики у собак при внутривенном введении цистамина в дозе 30 мг/кг. Через 30 мин после его введения максимальное артериальное давление снижалось на 10—15 мм рт. ст., частота сердечных сокращений не изменялась. Восстановление артериального давления до исходного уровня происходило через 2 ч с последующим снижением и возвращением к норме только через 24—48 ч. Тонус сосудов эластического типа при этом не изменялся в течение первого часа после введения препарата. Снижение сосудистого тонуса начиналось через 2—3 ч с одновременным уменьшением периферического сопротивления и увеличением минутного объема крови на 10—15%.

Charlier (1954) показал, что внутривенное введение собакам цистамина в дозах 10—40 мг/кг увеличивает систолический объем сердца на 10—75% без изменения частоты пульса. В дозе же 50 мг/кг внутривенно у ненаркотизированных собак препарат вызывает тахикардию и увеличение минутного объема крови на 20—50% (Н. В. Бутомо, В. И. Кузнецов, 1961). Гипотензивный эффект цистамина у собак сохраняется и при введении вещества в желудок (В. И. Кузнецов, 1962). У наркотизированных собак цистамин в дозе 100 мг/кг внутривенно вызывает брадикардию и снижение систолического объема крови (Mundy e. a., 1960). Длительное и глубокое снижение артериального давления, вызванное введением цистамина, наблюдается при денервации каротидных синусов. Величину прессорных синокаротидных рефлексов цистамин не изменяет (А. С. Мозжухин, 1961; Lecomte, 1952).

Гипотензивный эффект цистамина наблюдается и у спинальных кошек (Robbers, 1937).

После введения цистеамина и цистамина рядом авторов было найдено (Е. А. Абатурова и др., 1957; Н. В. Бутомо, 1962; Mundy, Heiffer, 1960; Heiffer e. a., 1962) увеличение показателя гематокрита. Эти данные подтвердили Ю. Ю. Осипов, В. С. Шашков (1971), которые обнаружили, что через 30 мин и 2 ч после внутри-



брюшинного введения белым крысам цистамина наблюдается существенное сгущение крови.

Имеющиеся в литературе данные о значении атропинизации в эффекте цистамина, так же как и цистеамина, неоднозначны (Е. А. Мухин, 1958; Lecomte, 1952).

Антигистаминные препараты при введении цистамина значительно уменьшают величину его депрессорной реакции, что указывает на роль гистамина в снижении артериального давления, обусловленная введением цистамина, и подтверждает данные об увеличении образования гистамина в организме под влиянием цистамина и других дисульфидов (А. С. Мозжухин, 1961; Lecomte, 1952). Однако у крыс роль высвобождения гистамина в гипотензивном эффекте цистамина, судя по данным Lecomte с соавторами (1964), незначительна.

Цистамин обладает выраженными адренолитическими свойствами. Так, например, при внутривенном введении крысам в дозе 100 мг/кг он снижает или полностью предупреждает повышение артериального давления, вызываемое адреналином (Д. А. Ильинский, 1962). У кошек адренолитический эффект цистамина проявляется в дозах 30—40 мг/кг (Ю. Е. Стрельников и др., 1969), но этот эффект цистамина у крыс нивелируется компенсаторным увеличением выброса катехоламинов (Lecomte e. a., 1964).

Как известно, основным фактором, определяющим величину артериального давления, является состояние просвета крупных и особенно средних и мелких артерий, тонус артериол и прекапилляров. Изучению этого вопроса при действии цистамина посвящен ряд работ. Г. Т. Черненко (1957) и Van den Berg (1954) показали, что цистамин и цистеамин расширяют сосуды изолированного уха кролика. Действие препаратов зависит от концентрации вещества в перфузионной жидкости.

И. С. Амосов (1965, 1966) обнаружил расширение сосудов малого круга кровообращения при внутривенном введении кроликам цистамина в дозе 75 мг/кг. При пропускании через сосуды кишечника или селезенки кошки цистамина в концентрации  $10^{-4}$ — $10^{-5}$  Н. А. Лапшин (1968) обнаружил рефлекторное повышение артериального давления и учащение дыхания, которые предупреждались предварительной перфузией раствором новокаина. Введение же цистамина в общий кровоток сопровождалось противоположными эффектами. На венечные со-



суды изолированного сердца кролика цистамин существенного влияния не оказывает.

Однако по данным других авторов (Robbers, 1937) на сердечно-легочном препарате цистамин давал отчетливое расширение коронарных сосудов. Цистамин расширял и сосуды изолированной лапы кошки.

Robbers (1937) установил, что цистамин суживает сосуды кишечника, а капилляры брыжейки расширяет. На сосуды селезенки цистамин оказывает непостоянный эффект.

К. Б. Тихонов (1962), применяя метод ангиографии, наблюдал сужение сосудов уха кролика после внутреннего введения цистамина. Сосуды же подкожной клетчатки паховой области после кратковременного (1—2 мин) сужения в последующем значительно (в 2 раза) расширялись. У собак просвет бедренной артерии, глубокой артерии бедра, наружной мышечной артерии, подкожной и передней артерии голени изменялся как в сторону увеличения, так и уменьшения. Лимфатические пути также расширяются, ток лимфы по ним увеличивается.

Адренолитическое действие цистамина было продемонстрировано Д. А. Ильинским (1962) и Т. И. Батуриной (1968) и на сосудах изолированного уха кролика. Как показали Vagagis с соавторами (1962), цистеамин блокирует инотропное и хронотропное действие адреналина на изолированном предсердии кролика и не влияет на его чувствительность к кальцию хлориду.

Частота сердечных сокращений под влиянием цистеамина и цистамина, особенно в небольших дозах, изменяется незначительно (Robbers, 1937; В. И. Кузнецов, 1962). В серии специальных работ, посвященных этому вопросу, имеются сведения о выраженном влиянии аминотиолов на эти показатели. Установлено, что цистеамин и цистамин оказывают двухфазное действие на изолированное сердце лягушки; возбуждение с последующим угнетением (Г. Т. Черненко, 1957; В. Е. Белай и др., 1960; Della Bella, Vacq, 1953). В очень высоких концентрациях ( $0,5—1 \cdot 10^{-2}$ ) цистеамин вызывает остановку сердца в диастоле, которая не предупреждается атропином и не снижается адреналином (Г. Т. Черненко и др., 1957). В концентрации  $10^{-3}$  препарат предупреждает ацетилхолиновую остановку изолированного сердца лягушки и угнетение деятельности сердца черепахи, вызываемое



раздражением блуждающего нерва (Della Bella, Basq, 1953).

По данным же других авторов, цистамин в отличие от цистеамина не оказывает возбуждающего действия на изолированное сердце лягушки, в концентрации  $10^{-5}$  не вызывает существенного урежения ритма и снижения амплитуды сердечных сокращений. Угнетение сердечной деятельности с прекращением его работы наблюдается лишь при очень высокой концентрации вещества ( $10^{-2}$ ). Отмывание приводит к восстановлению сердечных сокращений. Атропин и адреналин не способны устранить остановки сердца и действия токсической дозы цистамина (Л. И. Танк, 1961). Отсутствие фазы возбуждения при действии цистамина на изолированное сердце лягушки Л. И. Танк правомерно объясняет отсутствием свободных —S—H-групп, которые в изолированном сердце не могут образоваться из дисульфидных, подобно тому, как это происходит в целостном организме.

В опытах В. А. Козлова и В. С. Шашкова (1968) при изучении влияния аминотиолов на ритм сердечных сокращений у морских свинок цистамин в дозе 45 мг/кг вызывал учащение, а в дозах 125—150 мг/кг — резкое замедление ритма сердца. Так, например, через 3—10 мин после инъекции 150 мг/кг цистамина и МПА частота сердечных сокращений снижалась с 250—320 до 180—200 в 1 мин. Максимальный эффект наблюдался через 20—30 мин, восстановление ритма происходило через 2,5—3 ч. Атропин снимал действие цистамина на сердце, димедрол уменьшал, а пилокарпин потенцировал этот эффект. На фоне действия адреналина цистамин и МПА в дозе 150 мг/кг вызывали обычное снижение частоты ритма сердца. Следовательно, по влиянию на частоту сердечных сокращений у морских свинок цистамин напоминает холиномиметические вещества.

В то же время установлено, что цистеамин оказывает слабый положительный инотропный эффект, который предотвращается введением веществ, блокирующих  $\beta$ -адренореактивные системы.

В связи с высокой противолучевой активностью АЭТ, превышающей при облучении в сверхсмертельных дозах радиозащитный эффект цистамина, серотонина и мексамина, было целесообразно представить материал и по влиянию его на функцию сердечно-сосудистой системы. Интерес к этому препарату с точки зрения фармаколога



возник и потому, что он оказывает противоположные эффекты по сравнению с препаратами цистеамин-цистаминовой группы.

В работе Knott и Overman (1961) внутривенное введение собакам 150 мг/кг АЭТ приводило к повышению артериального давления в результате, вероятно, увеличения периферического сопротивления сосудов. После инъекции АЭТ миокард не реагировал на стимуляцию вагуса.

При приеме АЭТ внутрь в дозе 30 мг/кг артериальное давление у собак также повышалось (В. И. Кузнецов, 1962). Гипертензивный эффект составлял у отдельных животных 10—15, иногда 60—70 мм рт. ст. и сохранялся около 3 ч. Значительное увеличение артериального давления без заметного изменения частоты сердечных сокращений, систолического и минутного объема автор объясняет сужением артериол и прекапилляров. Общее и периферическое сопротивление при этом возрастало примерно на 30%. Было также обнаружено увеличение тонуса сосудов эластического типа (по скорости распространения пульсовой волны).

Из изотиурониевых производных, помимо АЭТ, наибольший интерес по влиянию на кровообращение представляет этилизотиуроний (этирон). Этот препарат суживает сосуды изолированного уха кролика. При подкожном, внутримышечном или внутривенном введении в дозе 1 мг/кг у intactных собак он вызывает длительное повышение артериального давления, преимущественно минимального, с возвращением к исходному уровню через 2—3 ч. Гипертензия сопровождается выраженной брадикардией (Е. А. Мухин, 1960; В. И. Гикавый, 1971). У наркотизированных кошек сосудосуживающее действие этирона проявляется при резком снижении артериального давления, вызванном введением фармакологических веществ, и при децеребрации. Сосудосуживающий эффект этирона, по данным указанных авторов, обусловлен его непосредственным действием на гладкую мускулатуру сосудов. Другие изотиурониевые соединения: 3-аминопропилизотиуроний, 2-аминотиазолин — оказывают на артериальное давление двухфазное действие; 4-аминобутилизотиуроний вызывает гипотензивный, а 3-аминопропил-N-метилизотиуроний — гипертензивный эффект (Е. А. Мухин, Ф. Ю. Рачинский, 1960; Di Stefano, 1959, 1961).



У наркотизированных этамином-натрием кошек М натрием внутривенное введение АЭТ в дозе 5 мг/кг дает кратковременное снижение давления и угнетение дыхания. При увеличении дозы до 150 мг/кг кошки погибали при явлениях резкого падения артериального давления и остановки дыхания. Подкожное же введение АЭТ в указанной дозе не вызывало заметных изменений со стороны давления и дыхания. Предварительное введение атропина ослабляло гипотензивное действие больших доз АЭТ, в то время как цитизин и бензогексоний не изменяли этой реакции АЭТ. На фоне действия АЭТ сохранялся гипотензивный эффект, вызываемый раздражением преганглионарного волокна блуждающего нерва (А. М. Русанов, Г. С. Новоселова, 1965).

Аналогичные результаты по влиянию АЭТ на кровообращение кошек были получены Di Stefano с соавторами (1956). Малые дозы АЭТ (2,5 мг/кг внутривенно) вызывали у кошек гипотензию, брадикардию и апноэ. Эти реакции исключались при перерезке вагуса. Введение атропина предотвращало вызываемое АЭТ снижение давления и брадикардию, но не апноэ. При больших дозах, близких к летальным (25 мг/кг), изменение давления было двухфазным, после первоначального падения и быстрого возвращения к норме развивалась значительная гипертензия.

По данным Е. А. Мухина (1967), после перерезки блуждающих нервов на шею АЭТ не вызывал остановки дыхания и брадикардии, гипотензивная реакция полностью предупреждалась не во всех случаях.

Предварительное введение атропина предупреждало или ослабляло лишь гипотензию и брадикардию, но не апноэ, так же как и в опытах Di Stefano с соавторами (1961).

Понижение артериального давления у кроликов АЭТ вызывал при введении его в дозах от 1 до 40 мг/кг (Е. А. Мухин, 1967; Di Stefano e. a., 1959).

Schlier и Michailov (1965) исследовали действие АЭТ у наркотизированных крыс при внутрибрюшинном введении его в дозах от 50 до 500 мг/кг. При введении в дозах 50—200 мг/кг АЭТ оказывал гипотензивное действие, с увеличением дозы до 300 мг/кг длительность гипотензивной фазы сокращалась до 10—15 мин, а повышение давления было незначительным. В дозах 400 и 500 мг/кг АЭТ оказывал только гипертензивное действие.



Lecomte и Васq (1965) исследовали влияние метаболита АЭТ — 2-меркаптоэтилгуанидина на гемодинамику крыс. При введении препарата в малых дозах (2,5—10 мг/кг) артериальное давление повышалось пропорционально дозе. В больших дозах (10—100 мг/кг) введение МЭГ вызывало падение артериального давления и брадикардию, затем следовал подъем давления и вторичное его снижение. Вызываемое МЭГ повышение давления не снималось ганглиоблокаторами и адренолитиками. Указанные авторы полагают, что нет корреляции между радиозащитным действием протекторов и их влиянием на сердечно-сосудистую систему.

Фармакологический анализ влияния протекторов и выяснение роли фармакологических реакций в механизме их защитного действия от радиации осложнены тем, что в большинстве исследований вещества изучали на разных видах животных. При этом совершенно отсутствовали, а для ряда групп противолучевых веществ отсутствуют и до настоящего времени сведения о фармакологических эффектах протекторов у мышей, в то время как большинство радиобиологических исследований проведено и проводится именно на этих животных.

Di Stefano с соавторами (1962), используя тонкие методические приемы, смогли одновременно регистрировать у мышей под воздействием цистеамин, АЭТ и различных его производных артериальное давление в сонной артерии, дыхание и тонус кишечника. Исследуемые вещества вводили внутривенно и внутрибрюшинно через фиксированные полиэтиленовые трубки. В этих опытах удалось установить, что все исследованные вещества в дозах, оказывающих радиозащитное действие (цистеамин, АЭТ, АПТ, АМПТ), значительно повышали артериальное давление. При этом частота сердечных сокращений и пульсовое давление не менялись. На дыхание эти вещества существенного влияния не оказывали. Радиозащитные дозы АМПТ (300 мг/кг) также повышали уровень артериального давления, на дыхание влияния не оказывали и угнетали сокращения кишечника. В отличие от других видов животных цистеамин (200 мг/кг) у мышей также давал повышение артериального давления в течение 50 мин, ослаблял дыхание, незначительно повышал тонус кишечника.

Неэффективные при облучении производные изотнурония: 2-аминоэтил, N,N<sub>1</sub>-метилизотнуроний и 2-бис(2-



аминоэтил)-1,1-этиленбисизотиуроний в дозах от 50 до 300 мг/кг вызывали глубокую гипотонию.

Di Stefano с соавторами склонны отнести гипертензивный эффект указанных веществ за счет прямого сосудосуживающего действия и таким образом рассматривать механизм их защитного действия с позиций гипоксии.

Под влиянием АЭТ, по данным Knott и Overman (1961), объем циркулирующей крови увеличивается. По данным других авторов (Ю. Ю. Осипов, В. С. Шашков, 1971). АЭТ не вызывал достоверных изменений показателя гематокрита.

Из других эффективных серосодержащих радиопротекторов фармакологические свойства до последнего времени были недостаточно изучены у цистафоса (мононатриевая соль  $\beta$ -аминоэтилтиофосфорной кислоты). Исследование состояния периферического кровообращения с помощью косвенных методов (распределение нейтрального красного и величина вызванной кровопотери у мышей) показало, что цистафос в отличие от цистамина в значительно меньшей степени изменял величину кровопотери и распределение красителя. Это дало основание сделать вывод о малой фармакологической активности указанного вещества (Г. М. Айрапетян, 1964; П. Г. Жеребченко, 1971).

Более конкретный и детальный анализ фармакологических свойств цистафоса был проведен на кафедре фармакологии 2-го МОЛГМИ имени Н. И. Пирогова в опытах на мышах (токсичность), крысах и собаках в сравнении с цистамином и АЭТ (А. В. Зия и др., 1974). При анализе данных, представленных в табл. 44, видно, что у подопытных животных различных видов в большинстве случаев обнаруживалась однотипная реакция на введение одних и тех же радиопротекторов.

От цистамина у всех животных наблюдали снижение артериального давления, выраженное в большей степени у кошек и собак. Гипотензивный эффект его продолжался 10—30 мин. Снижение артериального давления наступало быстро вслед за инъекцией препарата и достигало максимума через 30 с — 1 мин с постепенным восстановлением.

Аминоэтиллизотиуроний в вводимых дозах, наоборот, у всех животных повышал артериальное давление. Однако у кошек повышению артериального давления предшест-



вовала кратковременная гипотензивная фаза. Длительность гипертензивной реакции при введении АЭТ в дозах, в которых он оказывает радиозащитный эффект, составляла 15—20 мин. Максимальное повышение артериального давления (пик гипертензии) наступало в течение нескольких секунд после внутривенного введения с постепенной нормализацией.

Таблица 44

*Сравнительное влияние радиозащитных веществ на артериальное давление наркотизированных животных (средние данные из 5—8 опытов)*

Вид животных	Вещества	Доза, мг/кг	Гипотензивный эффект, мм рт. ст.	Гипертензивный эффект, мм рт. ст.
Белые крысы	Цистамин	100	25,14±9,8	
»	АЭТ	100		8,2±4,08
»	Цистафос	300	22±4,8	
Кошки	Цистамин	50	84±3,05	
»	АЭТ	25		22,3±4,4
»	Цистафос	300		45,3±8,1
Собаки	Цистамин	50	89,33±1,94	
»	АЭТ	50		33,3±1,94
»	Цистафос	100	Практически не изменяется	
		300		

Из изученных нами препаратов наименее фармакологически активным оказался цистафос. В опытах на крысах установлено, что цистафос в больших дозах (300 мг/кг) несколько снижал уровень артериального давления. Гипотензивный эффект цистафоса был кратковременным. У кошек это вещество при внутривенном введении в той же дозе повышало артериальное давление (в среднем на 46,3±8,1 мм рт. ст.), с нормализацией через 40 мин—1 ч. У собак цистафос в дозах 200—300 мг/кг практически не оказывал влияния на уровень артериального давления.

Влияние аминотиолов на кровообращение тесно связано с их действием на другие системы организма и в первую очередь на дыхание.

Цистеамин в зависимости от дозы вводимого препарата оказывает на дыхание двухфазное действие. У нар-



котизированных собак и кошек цистеамином при внутривенном введении в дозе 5—20 мг/кг не изменяет частоты и амплитуды дыхания (Васц е. а., 1951), а в более высоких дозах возбуждает, часто с последующей задержкой, что, по всей вероятности, является следствием гипервентиляции легких (Г. Т. Черненко, 1957; Г. И. Смородинцева, 1959; А. С. Мозжухин, 1962; А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964). Дозы его 100—130 мг/кг вызывают угнетение дыхания и смерть от остановки дыхания после кратковременной фазы возбуждения (Г. Т. Черненко, 1957; Васц е. а., 1951; Mundy, Heiffer, 1960). Длительное искусственное дыхание не всегда спасало собак при введении смертельных доз цистеамина (Mundy е. а., 1960, 1961). Наблюдаемые от цистеамина учащение ритма и увеличение амплитуды дыхательных движений сохраняются у децеребрированных кошек (Г. И. Смородинцева, 1959). После перерезки блуждающих нервов и денервации каротидных синусов возбуждающее действие цистеамина на дыхание либо уменьшается (Г. И. Смородинцева, 1959), либо не изменяется (Mundy, Heiffer, 1960). Кратковременное возбуждение дыхания наблюдается и при перфузии изолированного каротидного синуса цистеамином в концентрации  $10^{-2}$ — $10^{-5}$ , а также при введении препарата в позвоночную артерию (Г. И. Смородинцева, 1959). Уменьшение возбуждающего действия цистеамина на дыхание достигается предварительным введением бензогексония (Г. И. Смородинцева, 1958) или новокаина (Di Stefano е. а., 1956). Таким образом, анализ возбуждающего действия цистеамина на дыхание свидетельствует о наличии как рефлекторного, так и прямого стимулирующего влияния его на дыхательный центр.

В. И. Кузнецов и Л. И. Танк (1966) полагают, что смерть животных при введении токсических доз цистеамина может быть следствием не только паралича дыхательного центра, но и нарушений гемодинамики, однако основной причиной гибели, несомненно, является нарушение дыхания.

При введении цистеамина собакам внутрь в дозе 30 мг/кг изменений в ритме и глубине дыхания В. И. Кузнецов (1962) не обнаружил.

Стимулирующий эффект цистамина на дыхание у наркотизированных кошек в опытах Е. А. Мухина (1958) наблюдается от доз 1,5—10 мг/кг. В дозах 25—50 мг/кг



у наркотизированных собак и кошек препарат вызывает резкое возбуждение дыхания с последующей задержкой (А. С. Мозжухин, 1962; Г. И. Смородинцева, 1958). При внутривенном введении цистамина intactным кроликам в дозах 25—50 мг/кг наступало учащение дыхания и уменьшение глубоких дыхательных движений, в части опытов отмечалась задержка дыхания на 5—15 с. Перерезка блуждающих нервов почти не сказывалась на состоянии дыхания, вызванном введением цистамина. Денервация каротидных синусов полностью устраняла действие вещества на дыхание (А. С. Мозжухин, 1961, 1962).

Анализ опытов, проведенных на крысах, кошках и собаках совместно с А. А. Пыхтиной и др. (1963—1970), подтвердил закономерности влияния на дыхание цистамина, установленные приведенными выше авторами.

Изменения ритма и глубины дыхания при введении цистамина внутрь собакам не происходило (В. И. Кузнецов, 1962). Отсутствие эффекта цистамина на дыхание крыс при введении внутрь в дозах 200—300 мг/кг зарегистрировано и нами (В. С. Шашков, А. А. Пыхтина и др., 1970). Аналогичные данные в опытах на наркотизированных кошках при введении цистамина в желудок или в кишечник обнаружил ранее Robbers (1937).

Таким образом, анализ литературных и собственных данных показывает, что возбуждение дыхания под влиянием цистамина также связано с возбуждением хеморецепторов каротидного синуса с последующим рефлекторным, а в случае токсических и сублетальных доз и прямым влиянием на дыхательный центр. Отсутствие влияния препарата на дыхание при энтеральном введении логично объяснить медленным его всасыванием из желудочно-кишечного тракта. Сравнительно быстрая инактивация и активная экскреция веществ также препятствуют созданию концентрации вещества в крови, вызывающей фармакологические эффекты. Этой точки зрения придерживаются А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский (1964), В. И. Кузнецов, Л. И. Танк (1966), П. П. Саксонов и др. (1968).

Характер действия АЭТ на дыхание животных отличается от влияния цистеамина, цистамина и их производных. Уже в небольших дозах у наркотизированных кошек и собак АЭТ уменьшает амплитуду дыхательных движений вплоть до остановки дыхания с самостоятельным восстановлением через 2—3 мин (Е. А. Мухин, 1959;



Е. А. Мухин, Ф. Ю. Рачинский, 1960; Di Stefano с. а., 1956).

У кроликов дыхание восстанавливается только после искусственного дыхания (Di Stefano с. а., 1956). Введение атропина не предупреждает фазы апноэ от АЭТ. Однако этого можно достичь введением новокаина, гексона, двусторонней перерезкой блуждающих нервов, денервацией каротидных синусов. При введении же внутрь АЭТ (30 мг/кг), как и цистамин, не оказывает существенного влияния на дыхание (В. И. Кузнецов, 1962).

У наркотизированных кошек внутривенное введение АЭТ в дозе 50 мг/кг учащает ритм дыхательных движений, увеличивая их амплитуду.

Цистафос у крыс, кошек и собак влияния на дыхание не оказывает.

Таким образом, на введение серосодержащих радиопротекторов реакция со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания наступает быстро и зависит от дозы препарата и вида животных. Для малых доз характерно прямое действие на сосуды, частично связанное с адренолитическим действием, при средних — преобладают рефлекторные эффекты с каротидных зон при гипотензии и симпатические — в случае повышения артериального давления. Для субтоксических доз, по мнению И. П. Саксонова (1969), немаловажное значение приобретает центральное действие препаратов и их влияние на гормональный баланс и высвобождение биогенных аминов.

Как видно из изложенного материала, цистеамин, цистамин и в меньшей степени цистафос (крысы, кошки) снижают артериальное давление, не влияя в выраженной степени на работу сердца. Цистамин расширяет мелкие сосуды и снижает периферическое артериальное сопротивление крови с одновременным уменьшением объема циркулирующей крови без изменения частоты сердечных сокращений. Аминоэтилизотиуроний повышает артериальное давление, не изменяя объема циркулирующей крови и систолического объема сердца.

Гемодинамические изменения, вызываемые этими веществами, в основном, вероятно, зависят от изменения просвета мелких кровеносных сосудов.

Изменение дыхания после введения серосодержащих радиопротекторов носит рефлекторный характер, угнетение и остановка дыхания от больших доз препаратов



обусловлены угнетением и параличом дыхательного центра.

Имеющиеся в литературе противоречия относительно механизма действия аминотиолов на сердечно-сосудистую и дыхательную системы можно частично объяснить фазностью их влияния на физиологические функции организма, зависимостью длительности и интенсивности отдельных фаз от дозы вещества. Эти положения можно продемонстрировать на примере анализа действия адреналина на гемодинамику.

Внутривенное введение адреналина вызывает несколько фаз изменений артериального давления. Эти изменения объясняются положительным хроно- и инотропным действием адреналина на сердце в первой фазе, во второй фазе имеют место депрессорные рефлексy с синоаортальных барорецепторов, в третьей фазе — прямое действие адреналина на периферические сосуды. По данным Ю. Р. Лоога с соавторами (1965), в умеренных дозах (10—80 мкг) адреналин вызывал у наркотизированных собак четырехфазную реакцию. После скрытого периода (6—14 с) возникали: 1) повышение артериального давления и брадикардия, 2) падение давления и тахикардия, 3) новое повышение давления и замедление сердцебиения, 4) медленное возвращение к исходному состоянию. При увеличении дозы скрытый период уменьшался, продолжительность фаз зависела от дозы. При больших дозах (80—100 мкг) вторая фаза не проявлялась, наблюдались сильное равномерное повышение давления и брадикардия с последующим медленным падением давления и учащением сердцебиений до исходных значений. При очень больших дозах (500 мкг) после обычного повышения давления и брадикардии возникали новый резкий подъем давления и тахикардия. По мнению авторов, фазовые изменения при действии адреналина обуславливаются двумя противоположными механизмами: сужением сосудов при прямом действии адреналина и нейрогенным расширением сосудов в результате воздействия адреналина или вызванных им гемодинамических изменений на аппарат рефлекторной регуляции кровообращения. После введения ганглиоблокаторов депрессорные фазы при инъекции адреналина не проявляются.

Гипертензивная реакция обуславливается прямым действием адреналина на сосуды.



Из индолилалкиламинов теоретический и практический интерес в радиобиологическом аспекте в первую очередь представляют фармакологические эффекты серотонина, его гомологов и аналогов, обладающих высокой радиозащитной активностью.

Как было отмечено выше, классический фармакологический анализ действия индолилалкиламинов, в частности серотонина и его ближайшего аналога мексамина, проведен в лаборатории М. Д. Машковского (1963—1972), частично в лабораториях, руководимых П. Г. Жеребченко (1959—1972), и на кафедре фармакологии 2-го МОЛГМИ имени Н. И. Пирогова (В. С. Шашков, А. А. Пыхтина и др., 1964—1972).

Оказалось, что серотонин повышает сопротивление в больших сосудах и уменьшает в малых. Тонизирующее действие серотонина на вены потенцируется катехоламинами (В. В. Меньшиков, Л. С. Бассалык, 1963).

Мексамин при непосредственном введении в кровяное русло у разных видов животных дает постоянный сосудосуживающий эффект, в то время как артериальное давление изменяется при этом по-разному. В опытах на собаках и кошках Gessner с соавторами (1961) наблюдали в основном снижение артериального давления под влиянием мексамина.

А. В. Зия, А. А. Пыхтиной, В. С. Шашковым (1974) установлено, что внутрибрюшинное введение наркотизированным уретаном крысам мексамина в дозах 5, 10 и 15 мг/кг в части опытов вызывает снижение, а в части — повышение артериального давления. С увеличением дозы мексамина до 20—25 мг/кг частота и степень гипертензивного эффекта возрастают, но в отдельных случаях от этих доз уже происходит гибель животных, очевидно, вследствие потенцирования наркотического действия уретана.

Дыхание после инъекции малых доз мексамина возбуждается, угнетается или не изменяется. При увеличении дозы мексамина возрастает его угнетающий эффект на дыхание, что выражается в уменьшении амплитуды и частоты дыхательных движений.

Подробный анализ фармакологических эффектов мексамина, серотонина и других индолилалкиламинов приведен в диссертации Г. С. Арутюняна (1972). Результаты по влиянию серотонина на сердечно-сосудистую систему и дыхание при его введении наркотизированным кошкам



совпадают с данными других авторов (М. Д. Машковский, М. Э. Каминка, 1970; Rand, Reid, 1951; Page, 1952; Schneider e. a., 1953).

В опытах Г. С. Арутюнян серотонин при внутривенном введении в дозе 10 мкг/кг вызывает у кошек кратковременное снижение артериального давления (на 20—40 мм рт. ст.), замедление сердечных сокращений и увеличение их амплитуды. Одновременно отмечалось уменьшение амплитуды дыхательных движений и сокращение третьего века. При дозах его 25—50 мкг/кг в большинстве случаев наступало более значительное снижение артериального давления (на 60—100 мм рт. ст.) продолжительностью 10—30 мин, брадикардия, аритмия, увеличение амплитуды пульсовых колебаний, кратковременное возбуждение дыхания с предшествующим апноэ и умеренное сокращение третьего века. В некоторых опытах вслед за снижением артериального давления отмечалось небольшое его повышение. В отдельных экспериментах прессорная реакция предшествовала депрессорной.

Дозы мексамина 0,1—0,5 мг/кг при внутривенном введении кошкам вызвали резкое снижение артериального давления (на 80—100 мм рт. ст.), выраженное замедление пульса, аритмию, угнетение дыхания (вплоть до временной его остановки) и сильное сокращение третьего века. Восстановление исходного артериального давления, дыхания и тонуса третьего века происходило через 30—50 мин. При дозах 2,5—5 мг/кг, как правило, наступала гибель животных от первоначальной остановки дыхания и последующего прекращения сердечной деятельности.

В большинстве опытов введение мексамина кошкам внутривенно в дозе 10 мг/кг не сопровождалось существенными изменениями артериального давления и дыхания. При дозах 25—50 мг/кг в ряде случаев отмечались небольшие волнообразные изменения артериального давления. В других опытах наблюдался первоначальный кратковременный подъем артериального давления с последующим снижением (на 20—40 мм рт. ст.), выраженное замедление сердечных сокращений и увеличение их амплитуды; происходило сокращение третьего века и чаще всего угнетение дыхания. Во всех опытах гипотензивный эффект после введения мексамина был значительно меньшим, чем от введения серотонина. Восста-



новление исходного состояния отмечалось в течение 3—15 мин.

Таким образом, по влиянию на кровообращение и дыхание наркотизированных кошек мексамин отличается от серотонина менее сильным и менее продолжительным гипотензивным эффектом и слабо выраженной брадикардией. Следует подчеркнуть, что изменения артериального давления и пульса от одних и тех же доз мексамина, так же как и серотонина, могут значительно варьировать у различных животных.

Приведенные выше данные о влиянии мексамина и других препаратов из группы индолилалкаламинов получены либо на наркотизированных животных, либо на препаратах изолированных органов. Вместе с тем радио-защитный эффект, как правило, изучается на интактных животных.

В. С. Шашков и др. (1970, 1972) провели сравнительное изучение мексамина и 6-метокситриптамина на кровообращение и дыхание интактных собак при различных способах введения (внутримышечно и *per os*). За 1—2 мес до опыта собакам вживляли фистулу в желудок, а за 2—3 нед — зонд (из полиэтилена высокого давления), введенный через правую общую сонную артерию до уровня на 2—3 см ниже ответвления почечных артерий. Во избежание тромбирования внутреннего кольца зонда последний заполняли физиологическим раствором. Наружный конец зонда выводили на холку животных и помещали в специальную фишку-капсулу. В послеоперационном периоде зонды ежедневно промывали. Антикоагулянты в экспериментах не применяли.

Автоматическую непрерывную регистрацию артериального давления осуществляли с помощью электроманометра с измерением амплитуды сигнала на экране осциллографа и одновременно на чернильнопишущем приборе УСЧ8-03. Частоту и интенсивность дыхательных движений регистрировали с помощью угольного датчика на том же приборе.

Собак, подготовленных к эксперименту, помещали в специальное фиксирующее устройство, позволяющее животным стоять, сидеть и лежать.

Собаки через 2—3 мин после введения мексамина через желудочную фистулу в дозе 100 мг/кг проявляют крайнее возбуждение, рвутся из фиксирующего устройства и визжат. Появляется обильное слюноотечение. Жи-

вотные непре-  
позывы к рво-  
ные успокаи-  
дремотное сос-  
введения мек-  
ные выделения  
1 1/2—2 ч) по-  
такового в но-  
Реакция ж

шечно в дозе  
ной выше. И  
визжали в те-  
ливания, слез-  
ким образом  
одинаково не-  
мина — через

При введе-  
бом внутрь у-  
ние пульса, 1  
нормы) к 30-  
опытными ж-  
этих экспери-  
к норме. Чер-  
повышается  
тогда как ди-  
мы. Вследств-  
ния препара-  
К 10-й мину-  
давление сни-  
30 мин. В эт-  
снижается, и  
совое давле-

Наконец  
ное повыше-  
ния и одно-  
на 45% выш-

При вве-  
чальное по-  
давления у-  
лического д-  
столического  
Через 50  
к норме,  
вышенным.



вотные непрерывно облизываются, иногда отмечаются позывы к рвоте. Как правило, через 30—35 мин животные успокаиваются, иногда ложатся, погружаются в дремотное состояние. В это время через 45—55 мин после введения мексамина отмечаются слезотечение и обильные выделения из носа. К концу эксперимента (через 1½—2 ч) поведение животных ничем не отличается от такового в норме.

Реакция животных на введение мексамина внутримышечно в дозе 10 мг/кг по существу тождественна описанной выше. И в этих случаях собаки были возбуждены, визжали в течение первых 35—40 мин. Имели место саливация, слезотечение, обильные выделения из носа. Таким образом, поведенческая реакция животных была одинаково независимой от способа введения мексамина — через фистулу в желудок или внутримышечно.

При введении мексамина собакам указанным способом внутрь уже в первые минуты он вызывает учащение пульса, которое достигает максимума (150% выше нормы) к 30-й минуте его действия. Наблюдение за подопытными животными в течение 2 ч не обнаружило в этих экспериментах возвращения частоты сердцебиений к норме. Через 2—3 мин наряду с тахикардией у собак повышается незначительно систолическое давление, тогда как диастолическое снижается на 20% ниже нормы. Вследствие этого в первые 18—20 мин после введения препарата пульсовое давление повышается на 50%. К 10-й минуте после введения вещества систолическое давление снижается и остается пониженным в течение 30 мин. В этот период диастолическое давление также снижается, но в меньшей степени, вследствие чего пульсовое давление резко уменьшается.

Наконец, с 40-й по 60-ю минуту наблюдается вторичное повышение систолического и диастолического давления и одновременное увеличение пульсового давления на 45% выше нормы.

При введении мексамина внутримышечно первоначальное повышение систолического и диастолического давления уже к 5-й минуте сменяется снижением систолического давления при одновременном повышении диастолического. Пульсовое давление при этом снижается. Через 50 мин систолическое давление возвращается к норме, тогда как диастолическое остается еще повышенным.



Пульсовое давление при внутримышечном введении оставалось пониженным на протяжении всего опыта. Частота пульса при этом способе введения нарастала более резко, чем при введении препарата в желудок, а нормализация происходила медленнее.

Изменения частоты и амплитуды дыхания при введении мексamina в желудок носили фазный характер. Уже через 1—2 мин частота дыхательных движений увеличивалась. Достигнув максимума к 7-й минуте, это повышение сменялось уменьшением частоты дыхания и одновременным повышением амплитуды дыхательных движений. Вторая волна повышения частоты дыхания (при уменьшении амплитуды) наблюдалась через 40 мин. Тенденция к нормализации этих показателей отмечалась спустя 70 мин после введения мексamina.

При введении мексamina собакам внутримышечно колебания частоты и амплитуды дыхательных движений были более выраженными. Имело место кратковременное повышение частоты дыхания на 2-й минуте (175% выше нормы) и возвращение к норме на 5-й минуте. Вслед за этим следовало снова резкое и стойкое повышение частоты дыхательных движений (на 360%) с максимумом через 30—35 мин и последующим возвращением к норме через 1 ч после введения мексamina. Амплитуда дыхательных движений стойко снижалась сразу же после введения препарата внутримышечно и оставалась ниже нормы в течение всего эксперимента. Кратковременное возвращение этого показателя к исходному уровню наблюдалось через 80—90 мин.

Таким образом, независимо от способа введения мексamin в дозах 100 мг/кг (per os) и 10 мг/кг (внутримышечно) вызывает в первые 15—20 мин после введения однонаправленные изменения у ненаркотизированных собак: резкое учащение пульса, первоначальное повышение систолического давления с последующим снижением его ниже исходного уровня, снижение пульсового давления после кратковременного подъема.

Анализ полученных данных позволяет объяснить снижение величины пульсового давления, особенно четко выраженное при внутримышечном введении мексamina, увеличением периферического сопротивления в результате сосудосуживающего действия этого препарата.

При введении вещества в желудок было отмечено также двухфазное изменение величины ряда показате-



лей амплитуды и частоты дыхания, систолического, диастолического и пульсового давления. Изменение дыхательных движений при внутримышечном введении было более выраженным и носило иной характер, чем при введении в желудок.

В противоположность мексамину на введение таких же количеств 6-метокситриптамина собаки внешне не реагировали. В течение всего периода наблюдений, продолжавшегося до 2 ч, животные оставались спокойными, в ряде случаев ложились и дремали. 6-Метокситриптамин приводит лишь к кратковременному повышению частоты дыхательных движений, которое уже к 9-й минуте сменяется стойким урежением. Частота пульса при этом снижается. 6-Метокситриптамин вызывал двухфазное изменение систолического и диастолического давления.

Одновременные изменения систолического и диастолического давления приводят к повышению пульсового давления максимально на 55%.

Таким образом, под влиянием 6-метокситриптамина наблюдались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания, противоположные тем, которые отмечены при введении мексamina. Анализ влияния 6-метокситриптамина в изученных дозах на показатели гемодинамики позволяет заключить, что этот препарат у собак, по-видимому, не оказывает сосудосуживающего действия и в отличие от мексamina не вызывает увеличения периферического сопротивления.

В качестве одного из тестов, позволяющих изучить влияние производных серотонина на гемодинамику, применяется метод, основанный на способности серотонина вызывать резкую гипертензивную реакцию у собак при блокаде ганглиев. Этот тест позволяет провести более подробное количественное сравнение сосудосуживающего действия серотонина и близких ему соединений. У кошек ганглиоблокаторы (бензогексоний, пентамин и др.) усиливают прессорную фазу действия серотонина и уменьшают гипотензивную.

Наряду с изучением влияния мексamina на системное артериальное давление были проведены эксперименты по выявлению его сравнительного действия с серотонином на кровообращение в отдельных сосудистых областях.

Специальный интерес представили исследования влияния этих препаратов на кровоснабжение селезенки — органа, особенно чувствительного к воздействию жестко-



го излучения. Известно, что некоторые авторы связывают радиозащитный эффект индолилалкиламинов с вызываемой ими гипоксией радиочувствительных органов. Снижение же напряжения кислорода в тканях может быть вызвано уменьшением их кровоснабжения (П. Г. Жеребченко и др., 1963).

Влияние мексамина на кровенаполнение селезенки нами изучалось в острых опытах на кошках, наркотизированных уретаном, методом онкографии с определением объемной скорости кровотока в вене селезенки (А. А. Пыхтина; В. С. Шашков и др.). Мексамин и серотонин вводили в бедренную вену в дозах 25, 50 и 100 мкг/кг.

Установлено, что инъекция серотонина, начиная с дозы 25 мкг/кг, вызывает выраженное уменьшение объема селезенки. Эффект развивается сразу после введения препарата и продолжается в течение 2—3 мин. Введение мексамина в этой же дозе приводит также к постоянному, но менее выраженному уменьшению объема селезенки. Однако эффект его сохранялся более продолжительное время. Одинаковое по величине действие с серотонином наблюдается только при дозе мексамина 50 мкг/кг, т. е. превышающей дозу серотонина в 2 раза. При большей дозе мексамина полное восстановление исходного объема селезенки происходило в течение 10—15 мин. Следует подчеркнуть, что уменьшение объема селезенки, наблюдаемое при назначении индолилалкиламинов, не является результатом снижения системного артериального давления.

К такому заключению пришли на основании следующих фактов. Введение серотонина сопровождается весьма сильной гипотензивной реакцией, в то время как при введении же мексамина уменьшение объема селезенки происходило как на фоне снижения артериального давления, так и при некотором его повышении.

Регистрация объемной скорости кровотока в вене селезенки также проиллюстрировала, что мексамин, подобно серотонину, начиная с дозы 25—50 мкг/кг уменьшает объемную скорость кровотока. В большинстве опытов заметной разницы как по силе, так и по продолжительности действия между мексamiном и серотонином не наблюдалось. В отдельных случаях мексамин даже оказывал более выраженный эффект, чем серотонин. В этих опытах также не было выявлено зависимости

б. влияния их  
ний системн  
Кровообр  
изучалось и  
натрием.

В качест  
внутривенн  
менению пе  
методом рез  
ние в сонно  
ным способ

Исследов  
12,5 или 50  
в селезеноч

Внутриар  
12 мкг/кг в  
рии. Эффек  
димой дозы  
ления, набл  
жением общ

Дыхание  
угнеталось,

В дальн  
исследовани

тонина на  
дили на ко  
опытах ме  
10 мкг/кг

почки. Дей  
полнение в  
тельно с с  
выраженны  
почки набл  
10 мкг/кг

Таким  
действия н  
мин близо  
венаполне  
несколько  
нию на се

В опы  
также ср  
на прони  
ным под



влияния их на объемную скорость кровотока от изменений системного кровообращения.

Кровообращение в селезенке при действии мексамина изучалось и на собаках, наркотизированных этиминал-натрием.

В качестве антикоагулянта перед опытом применяли внутривенно гепарин. О сосудистом тоне судили по изменению перфузионного давления, которое исследовали методом резистографии. Системное артериальное давление в сонной артерии и дыхание регистрировали обычным способом.

Исследовали действие мексамина-основания в дозе 12,5 или 50 мкг/кг. Вещества вводили непосредственно в селезеночную артерию со скоростью 1 мл за 20 с.

Внутриартериальное введение мексамина в дозе 12 мкг/кг в основном повышает тонус селезеночной артерии. Эффект мексамина возрастает с увеличением вводимой дозы препарата. Повышение перфузионного давления, наблюдаемое от мексамина, сопровождалось снижением общего уровня артериального давления.

Дыхание после инъекции мексамина незначительно угнеталось, а в некоторых случаях возбуждалось.

В дальнейших наших совместных с А. А. Пыхтиной исследованиях сопоставляли действие мексамина и серотонина на кровенаполнение почек. Наблюдения проводили на кошках, используя метод онкографии. В этих опытах мексамин, подобно серотонину, начиная с дозы 10 мкг/кг вызывал значительное уменьшение объема почки. Действие развивалось сразу и исходное кровенаполнение восстанавливалось через 15—30 мин. Сравнительно с серотонином действие мексамина было менее выраженным: примерно одинаковое уменьшение объема почки наблюдалось при введении серотонина в дозе 10 мкг/кг и мексамина в дозе 20 мкг/кг.

Таким образом, было установлено, что по характеру действия на кровенаполнение внутренних органов мексамин близок серотонину. Оба препарата уменьшают кровенаполнение селезенки и почки. Мексамин действует несколько слабее серотонина, но эффект его (по влиянию на селезенку) более продолжителен.

В опытах на крысах Г. С. Арутюнян (1972) изучено также сравнительное влияние мексамина и серотонина на проницаемость сосудов. Препараты вводили животным под кожу плантарной поверхности задней конечности



сти в одинаковом объеме (0,05 мл) в дозах 5, 10 и 50 мкг. Контрольной группе животных инъецировали изотонический раствор хлорида натрия в том же объеме. Определение поперечного размера стопы производили циркулем. Результаты опытов оценивали в процентах, принимая исходную величину поперечника стопы за 100. Серотонин в дозе 5 мкг резко повышал проницаемость сосудов, вызывая развитие отека и увеличение поперечника стопы на 120—130%. Подобно серотонину, мексалин также вызывал повышение проницаемости. Эффект, однако, был в той же дозе (5 мкг) менее выражен как по силе, так и по продолжительности. Практически одинаковое действие наблюдалось при введении серотонина в дозе 5 мкг, а мексалина — в дозе 50 мкг.

Таким образом, мексалин отличается от серотонина менее сильным, но более продолжительным действием на кровообращение. Изменения артериального давления и пульса от одних и тех же доз мексалина значительно варьируют у разных животных. Обычно мексалин вызывает первоначальный небольшой подъем артериального давления с последующим снижением.

В большинстве опытов гипотензия, брадикардия, увеличение амплитуды пульсовых сокращений и апноэ менее выражены и наблюдаются реже, чем при введении серотонина.

На фоне блокады ганглиев мексалин, подобно серотонину, вызывает у собак и кошек гипертензивное действие, но эффект менее выражен, чем при введении серотонина. Мексалин уменьшает кровенаполнение внутренних органов (селезенки и почки). Уменьшение объема селезенки выражено слабее, но оно более продолжительное, чем при применении серотонина. На проницаемость сосудов при местном применении мексалин оказывал менее выраженное влияние, чем серотонин.

На изолированном роге матки крысы мексалин в концентрации  $2 \cdot 10^{-7}$  г/мл оказывал в разных опытах такое же действие, как серотонин в концентрации  $1 \cdot 10^{-7}$ , а в концентрации  $2 \cdot 10^{-8}$  мексалин действовал как серотонин в разведении  $1 \cdot 10^{-8}$ .

На изолированной кишке кролика действие мексалина в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  соответствовало действию серотонина в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$ . В опытах на изолированной кишке морской свинки спазмогенный эффект мексалина обнаруживался начиная с концентрации  $1 \cdot 10^{-7}$ ,



а действие мексамина в разведении  $1 \cdot 10^{-6}$  было адекватным действию серотонина в концентрации  $1 \cdot 10^{-8}$ .

Таким образом, мексамин оказывает четкое спазмогенное действие на гладкую мускулатуру разных органов, но он менее активен, чем серотонин. По спазмогенному действию на мускулатуру изолированного рога матки крысы мексамин уступает серотонину в 2 раза, на кишечник морской свинки — в 100—200 раз, а на кишечник кролика — в 10 раз.

На изолированных по Кравкову — Писемскому ушах кролика мексамин и серотонин оказывают примерно одинаковое сосудосуживающее действие. В концентрации  $1 \cdot 10^{-7}$  мексамин вызывал уменьшение количества оттекающих капель на 55%, а серотонин — на 57,4%. Примерно равная активность была также обнаружена у обоих препаратов при перфузии сосудов изолированных почек кролика. В одинаковой концентрации ( $1 \cdot 10^{-6}$ ) мексамин уменьшал число оттекающих капель на 60,7%, а серотонин — на 63,2%.

П. Г. Жеребченко с соавторами (1963, 1971) провели систематическое исследование по влиянию ряда индолилалкиламинов, отличающихся по противолучевой активности, на просвет сосудов изолированного уха кролика. При этом было отмечено более слабое в сравнении с серотонином и мексамином влияние на просвет сосудов уха ряда алкоксипроизводных триптамина, обладающих и менее выраженным радиозащитным действием. Введение заместителей в любое другое положение индольного цикла,  $\beta$ -положение боковой цепи, ее удлинение до 3 и более углеродных атомов отрицательно сказывается на сосудосуживающем эффекте. Аналогичную закономерность зависимости сосудосуживающего действия индолилалкиламинов от их химического строения обнаружили Bertraccini и Zamboni (1961). Очень слабое влияние на просвет сосудов оказывают мелатонин и амины, которые не обладают радиозащитной активностью.

Сопоставление сосудосуживающего эффекта большой группы индолилалкиламинов с их противолучевой активностью в опытах на мышах было проведено П. Г. Жеребченко и соавторами (1966, 1971). Показателем сосудосуживающего действия была величина кровопотери у животных при надрезании хвоста. Безусловно, этот показатель является суммарным и зависит не только от



влияния веществ на просвет сосудов, но и на гемодинамику, свертывающую систему крови и другие физиологические системы организма. Однако, несмотря на это, получена удовлетворительная корреляция между способностью испытанных веществ снижать величину кровопотери и процентом выживаемости после облучения. Максимальное уменьшение величины кровопотери наблюдалось при введении мышам радиозащитных доз производных триптамина с замещением в 5-м положении.

Известно, что в организме в ответ на фармакологические и другие воздействия не происходит однотипной реакции сосудов различных областей. Как правило, уменьшение просвета сосудов в одних органах сопровождается противоположной реакцией в других. Так, хорошо известно, что серотонин суживает сосуды легких (Gaddum e. a., 1953; Maxwell e. a., 1957), почек (Page, 1952; Emanuel e. a., 1958; Del Greco e. a., 1956), печени (Andrews, Ruttenworth, 1958), кишечника (Bracco, Curti, 1954) и мозга (М. Д. Машковский, В. П. Ланский, 1967; Karsberg e. a., 1963; Politoff, Macri, 1966). Сосуды сердца при этом даже расширяются (Bulle, 1957; Maxwell, 1957). В опытах с внутрикаротидным введением вещества Swank и Hissen (1964) обнаружили расширение и мозговых сосудов.

Вместе с тем большое значение в механизме защитного действия радиопротекторов вообще и индолилалкиламинов в частности имеет состояние сосудистого русла в кроветворных органах, в особенности в костном мозге. Однако сведения об изменении кровоснабжения костного мозга при введении радиозащитных веществ ограничены или получены косвенными методами.

П. Г. Жеребченко (1964, 1971), используя в качестве показателя кровоснабжения органов накопление в них введенного внутривенно нейтрального красного, показал, что серотонин и мексалин давали выраженное ослабление кровоснабжения кроветворных органов у мышей и крыс. Подобного действия не давали производные и гомологи триптамина, не обладающие радиозащитной активностью.

Таким образом, показан параллелизм между величиной радиозащитной активности и нарушением циркуляции крови в гемопоэтических тканях при введении радиопротекторов за счет их сосудосуживающего действия.



Сходство в действии мексамина и серотонина на гладкую мускулатуру обнаружено также в опытах на целостном организме животных. У кошек мексамин, подобно серотонину, вызывает сужение бронхов. Эффект четко обнаруживается при внутривенном введении мексамина начиная с дозы 10—20 мкг/кг. Существенной разницы между действием серотонина и мексамина в этих опытах не наблюдается. В отдельных случаях бронхоконстрикторное действие мексамина несколько более продолжительно. Таким образом, мексамин, подобно серотонину, оказывает спазмогенное действие на гладкую мускулатуру разных органов не только *in vitro*, но и *in vivo*. По силе действия мексамин отличается от серотонина. На мускулатуру сосудов и бронхов оба препарата оказывают примерно одинаковое действие.

Из вновь синтезированных в последнее время препаратов, относящихся к этой группе химических соединений, значительный интерес для фармакологов и клиницистов представляют индолилалкиламиноалканы.

По результатам исследований Г. П. Сухининой (1972), препараты этой группы проявляют выраженное сосудосуживающее действие и по влиянию на периферические сосуды почти не отличаются от адреналина, а по действию на сосуды внутренних органов (почки, селезенка) уступают адреналину лишь в 10 раз.

Для получения одинакового по силе прессорного эффекта ряд из них следует вводить в дозах, в 5—10 раз больших, чем адреналин. По длительности гипертензивного действия они превосходят адреналин. Вещества оказались активными не только при парентеральном введении, но и при применении внутрь. В отличие от адреналина, после повышения артериального давления никогда не наблюдалось гипотензивной фазы. Гипертензивный эффект препаратов предупреждают или снимают  $\beta$ -адреноблокаторы. Можно предположить, что препараты оказывают прямое воздействие на адренергические рецепторы, так как вызывают гипертензию и на фоне резерпина, т. е. после опустошения депо катехоламинов. Их влияние на артериальное давление и тонус третьего века усиливается после введения коканна. При повторном введении сила и характер действия веществ не изменяются.

Влияние препаратов на сердечную мышцу проявляется в основном в больших дозах. Так, в концентрациях



$1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-5}$  они не изменяют амплитуду и частоту сердечных сокращений и только начиная с концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  вызывают небольшой отрицательный ино- и хронотропный эффекты, увеличивающиеся с повышением дозы. В условиях целостного организма у наркотизированных кошек препараты в дозах, вызывающих такую же по интенсивности гипертензию, как и адреналин, лишь незначительно замедляют ритм сердечных сокращений. Вызываемая ими брадикардия, возможно, имеет рефлекторный характер, так как она не развивается после выключения соответствующих рефлексогенных зон. Ни в одном из опытов после введения препаратов не наблюдали аритмии, постоянно возникающей при введении адреналина.

На органы с гладкой мускулатурой вещества оказывают различное действие. В концентрациях  $1 \cdot 10^{-7}$ — $10^{-6}$  тонус и перистальтика отрезка кишечника кролика уменьшаются, а в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  наступает полная атония. Так же, как адреналин эти химические соединения предотвращают диарею, вызванную у мышей введением касторового масла.

Тонус мускулатуры бронхов под влиянием ряда этих веществ существенно не изменяется. При действии на рог матки крысы уже в небольших разведениях ( $1 \cdot 10^{-7}$ — $10^{-6}$ ) они оказывают отчетливое спазмогенное действие. Этот эффект, по-видимому, обусловлен возбуждением серотонинергических рецепторов, так как после введения ЛСД-25 — специфического антагониста серотонина — спазм не развивается. Следует также отметить, что даже в токсических дозах вещество не вызывает отека легких, в то время как при отравлении адреналином отек легких является одним из ведущих симптомов интоксикации.

Фармакологические отличия аналогов и гомологов индоламиналканов определяются наличием заместителей в индольном ядре и строением аминогруппы боковой цепи. По данным Г. П. Сухининой (1972), при введении заместителей в индольное ядро [1-(5-метоксииндолил-3)-2-метиламиноэтанол и 1-(5-метокси-2-метиллиндолил-3)-2-метиламиноэтанол] характер действия таких препаратов несколько изменяется. В части опытов они вместо повышения артериального давления вызывают гипотензивный эффект. У них проявляются и элементы адренолитической активности.



При переходе от вторичных аминов к третичным путем замещения водорода у азота боковой цепи на алкильный радикал или включения аминогруппы в циклическую систему свойства соединений существенно изменяются. 1-(индолил-3)-2-диметиламиноэтанол, 1-(индолил-3)-2-пиперидиноэтанол, 1-(индолил-3)-2-морфолиноэтанол и 1-(индолил-3)-2-диэтилкарбомонилпиперазинэтанол оказывают гипотензивное действие, которое в известной степени зависит от их адренолитических свойств. Характер гетероцикла, включающего азот, не оказывает заметного влияния на свойства и активность соединений.

При переходе от производных индолилалкиламиноэтанола к производным индолилалкиламинопропанола периферическая активность по ряду показателей уменьшается. Производные 1-(индолил-3)-2-алкиламинопропанола оказывают слабое сосудосуживающее действие и в меньшей степени влияют на артериальное давление. В то время как 1-(индолил-3)-2-метиламиноэтанол при внутривенном введении оказывает прессорное действие уже в дозах 10—20 мкг/кг, его пропильный гомолог 1-(индолил-3)-2-метиламинопропанол вызывает повышение артериального давления в дозах не меньше 1 мг/кг. Производные индолиламинопропанола не изменяют действия серотонина и не влияют на серотонинергические рецепторы. Вместе с тем в отличие от индолилалкиламиноэтанолов они характеризуются бронхолитической и противогистаминной активностью и оказывают влияние на центральную нервную систему.

Первый представитель этой группы — эритро-1-(индолил-3)-2-метиламинопропанол по периферическому действию напоминает эфедрин, но по ряду показателей несколько менее активен. Начиная с концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$ , он вызывает сужение периферических сосудов, в дозе 1—5 мг/кг повышает артериальное давление, сокращает третье веко; в разведении  $5 \cdot 10^{-4}$ — $10^{-3}$  стимулирует работу сердца. Эти эффекты, по-видимому, связаны с возбуждением  $\beta$ -адренореактивных систем, так как устраняются  $\beta$ -адреноблокаторами. Он является адреномиметиком непрямого действия и при опустошении депо катехоламинов не проявляет своей активности. Так, у кошек, предварительно получавших резерпин, препарат не вызывает повышения артериального давления; в этом отношении он близок эфедрину. Как и эфедрин, 1-(индо-



лил-3)-2-метиламинопропанол усиливает действие адреналина. При его повторном введении, так же как и при введении эфедрина, наблюдается тахифилаксия.

У него весьма выражено бронхолитическое действие. Он предупреждает или уменьшает бронхоспазм, возникающий при раздражении легочных ветвей блуждающего нерва, а также спазм бронхиальной мускулатуры, вызванный различными фармакологическими агентами: ацетилхолином, серотонином, гистамином. В этих опытах по активности препарат не уступает эфедрину.

1-(Индолил-3)-2-метиламинопропанол не только уменьшает воздействие гистамина на бронхи, но в дозе 5 мг/кг ослабляет также его гипотензивный эффект (опыты на наркотизированных уретаном кошках), а в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  уменьшает его влияние на мускулатуру кишечника (опыты на изолированном отрезке кишечника морской свинки). Антагонизм с гистамином, очевидно, обусловлен его специфическим противогистаминным действием, так как холинолитических свойств у препарата не обнаружено.

Трео-1-(индолил-3)-2-метиламинопропанол, как и его эритроаналог, оказывает симпатомиметическое действие. Он усиливает работу сердца, вызывает сосудосуживающий и прессорный эффект, повышает тонус третьего века. Активность обоих препаратов по этим показателям примерно одинакова.

При утяжелении индольного ядра у производных индолиламинопропанола за счет введения метильного радикала в первое положение характер действия существенно не изменяется. Эритро-1-(1-метилиндолил-3)-2-метиламинопропанол и его треоаналог, подобно 1-(индолил-3)-2-метиламинопропанолу, обладают периферической симпатомиметической активностью: они вызывают сужение сосудов, оказывают прессорный эффект, повышают тонус третьего века и вызывают расширение бронхов. По активности эти соединения несколько уступают незамещенным индолиламинопропанолам. В отличие от последних они не стимулируют работу сердца.

Более существенное влияние на свойства соединений оказывает замена водорода аминогруппы боковой цепочки на метильный радикал, т. е. переход от вторичных аминов к третичным. Эритро-1-(индолил-3)-2-диметиламинопропанол и эритро-1-(1-метилиндолил-3)-2-диметиламинопропанол, а также соответствующие им соеди-



нения трех ряда, в отличие от производных индолилами-  
нопропанола, имеющие в боковой цепи вторичную амин-  
ногруппу, практически лишены симпатомиметического  
действия. Начиная с разведения  $5 \cdot 10^{-6}$  они вызывают  
расширение периферических сосудов, при внутривенном  
введении в дозах 0,1—1 мг/кг понижают артериальное  
давление у наркотизированных животных. Гипотензив-  
ные свойства препаратов не связаны с влиянием на ад-  
ренергические, холинергические и гистаминергические  
системы и, возможно, обусловлены их непосредственным  
миотропным действием.

### **Действие на центральную и вегетативную нервную систему**

Сведения об участии нервной системы в реализации  
защитного эффекта противолучевых средств ограничены  
и противоречивы (С. Я. Арбузов, 1959; А. С. Мозжухин,  
Ф. Ю. Рачинский, 1959; А. С. Мозжухин, 1962; Doull,  
Du Bois, 1953; Langendorff e. a., 1957; Koch, Melching,  
1959).

Следует подчеркнуть, что в последние годы намети-  
лась тенденция к пересмотру взглядов на роль централь-  
ной нервной системы в механизмах радиочувствительно-  
сти, хотя существуют достаточно веские доказательства  
в пользу ее радиорезистентности. Известно, что сама  
по себе нервная ткань исключительно радиорезистентна.  
Чувствительность же центральной нервной системы к ра-  
диации связывается с поступлением большого потока  
импульсов от рецепторов радиочувствительных тканей.  
Поэтому изменения в центральной нервной системе при  
облучении рассматриваются как косвенные, неспецифи-  
ческие.

Показано, что удаление коры головного мозга и близ-  
лежащей подкорки не отражается на тяжести и исходе  
лучевой болезни у мышей и не влияет на эффективность  
радиопротекторов. Перерезка спинного мозга и симпати-  
ческих стволов не сказывается на величине защитного  
действия цистеамина при облучении животных (Р. Б.  
Стрелков и др., 1966). Цистеамин не оказывает защит-  
ного действия при его субокципитальном введении белым  
мышам (Р. Б. Стрелков, Л. А. Парасочко, 1967).

Все наиболее эффективные противолучевые серосо-  
держащие вещества (цистеамин, цистамин, АЭТ и их



пропильные аналоги) оказывают возбуждающее или угнетающее действие на центральную нервную систему в зависимости от применяемой дозы и срока, прошедшего после введения (С. Я. Арбузов, 1959; А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, Л. И. Танк, 1961; Basq, Alexander, 1955; Phil, Eldjarn, 1958). В радиозащитных дозах все серосодержащие противолучевые препараты оказывают седативный эффект и вызывают угнетение двигательной активности животных.

Снижение процессов возбуждения в коре головного мозга отчетливо проявляется при введении цистеамина крысам в дозах 1—3—5 мг/кг (С. Я. Арбузов, 1958, 1959). При этом обнаруживается снижение возбудимости в подкорковой области. В дозах 7—15 мг/кг препарат вызывает запредельное торможение. Угнетение же рефлекторной функции спинного мозга наступает при инъекции больших доз его (75—100 мг/кг), что выражается в снижении величины и удлинении времени рефлексов (И. И. Барышников, В. И. Генералов, Е. А. Мухин, 1956). Дальнейшее увеличение дозы цистеамина (до субтоксических и токсических) сопровождается угнетением двигательной активности, а затем развитием судорог (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, Л. И. Танк, 1961; Г. Т. Черненко, 1957; Basq, Alexander, 1955; Phil, Eldjarn, 1958).

Удлинение скрытого времени сгибательного рефлекса у кроликов наступает при введении 70—100 мг/кг цистеамина (С. Я. Арбузов, 1958), а увеличение продолжительности скрытого периода рефлекса Тюрка у спинальных лягушек — при дозах 300—900 мг/кг (Г. Т. Черненко, 1957), что тоже свидетельствует об угнетении спинного мозга. Аналогичные реакции у животных обнаружены и при применении других серосодержащих радиопротекторов (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, Л. И. Танк, 1961; Di Stefano, 1956, 1959).

Цистеамин, цистамин и их пропильные аналоги в условиях лучевой патологии предупреждают появление возбуждения центральной нервной системы в начальной стадии лучевого поражения за счет их седативного действия (А. М. Сташков, 1965), а АЭТ снимает или значительно уменьшает нарушение высшей нервной деятельности (И. С. Белокопский, Г. Русев, 1959).

Электрофизиологические эксперименты показали, что внутримышечное введение кошкам цистамина в дозе 100 мг/кг вызывает уменьшение выраженности быстрых



ритмов в сетевидном образовании среднего мозга, а также  $\Delta$ - и  $\beta$ -волн сенсомоторной области коры головного мозга. Профилактическое применение препарата перед общим рентгеновским облучением животных в дозе 600 Р снижает выраженность изменений биоэлектрической активности, наблюдаемых после облучения во всех изученных областях, за исключением сетевидного образования среднего мозга (Л. Д. Динер, А. С. Мозжухин, 1970).

Препараты этой группы снижают условнорефлекторную деятельность животных уже при введении малых доз (4—5 мг/кг), не оказывающих защитного действия (И. И. Барышников и др., 1956; С. Я. Арбузов, 1958). В дозах 20—50 мг/кг они вызывают раннее угасание ориентировочной реакции, а в дозах 100 мг/кг — ее угнетение (А. А. Смайлене, 1970). Это, по-видимому, связано не только с тем, что цистеамин, цистамин и другие вещества, блокируя элементы сетевидного образования, уменьшают ее активирующее влияние на кору мозга, но и с тем, что они угнетают синаптическую передачу в коре.

Изучение суммационной способности мозга крыс (А. А. Смайлене, 1970) показало, что цистамин уменьшает способность центральной нервной системы суммировать подпороговые импульсы. Поскольку изменение суммационной способности центральной нервной системы связывается с функциональной активностью среднего мозга и зрительного бугра, эти данные позволяют полагать, что препараты угнетают указанные структуры головного мозга.

Цистамин и цистеамин в дозах 50—100 мг/кг уменьшают время наступления ареколиновых судорог, но увеличивают их интенсивность и длительность. Они также не предотвращают возникновение судорог, обусловленных введением никотина и коразола, а усугубляют их (А. А. Смайлене, 1970). Токсические эффекты стрихнина препараты уменьшают. Эти данные свидетельствуют о том, что аминотиолы обладают центральным М-холинотропным действием, повышают суммационную способность подкорковых образований головного мозга.

Об угнетающем действии серосодержащих радиозащитных средств на центральную нервную систему свидетельствуют и данные по потенцированию эффектов наркотических веществ (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; П. П. Саксонов и др., 1969; А. А. Смайлене, 1970).



Аминотиолы оказывают непосредственное влияние и на периферические отделы нервной системы. В защитных или близких к ним дозах они повышают чувствительность хеморецепторов каротидных зон к раздражению (Г. И. Смородинцева, 1958, 1959; А. А. Смайлене, 1970), нарушают межсинаптическую передачу импульсов в вегетативной нервной системе (Г. Т. Черненко, 1957; А. Д. Смирнов, 1962; Della Bella e. a., 1953; Goffart, 1954; Di Stefano e. a., 1956, 1959), изменяют чувствительность тканевых рецепторов к действию ацетилхолина, ареколина, гистамина, бария хлорида (Л. И. Танк, 1962; Л. Ф. Семенов, 1967; Н. А. Лапшин, 1972).

Приведенные данные свидетельствуют о сложных и многообразных влияниях серосодержащих радиопротекторов на функцию различных отделов центральной и вегетативной нервной систем. Однако анализ имеющихся работ в этом направлении не позволяет установить корреляции между радиозащитным эффектом и выраженностью действия серосодержащих препаратов на центральную и вегетативную нервную системы, так как нет прямых доказательств в пользу ведущей роли первой из них в механизмах их радиозащитной активности. Поэтому физиологические эффекты со стороны центральной и вегетативной нервной систем, возникающие при введении серосодержащих радиопротекторов, можно расценивать как неспецифические.

#### **Влияние на желудочно-кишечный тракт и функцию почек**

Цистамин, цистеамин, АЭТ и их пропиловые аналоги при энтеральном и парентеральном введении у собак, кошек и обезьян вызывают обильное слюноотечение, рвоту и диарею. Аналогичные эффекты возможны и у человека (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; В. И. Кузнецов, Л. И. Танк, 1966, и др.). Диарея с примесью крови у собак наблюдается при введении больших доз цистамина (120 мг/кг) через фистулу в просвет тонкого кишечника и в прямую кишку в виде клизм и свечей в дозах 130—160 мг/кг, когда проявляется местнораздражающее действие препарата (Л. И. Танк, 1961). Аналогичный эффект установлен и в части опытов на собаках через 1½—2 ч после внутривенного введения препарата (Mundy, Heiffer, 1960). Очевидно, появление крови в ка-



ловых массах является результатом влияния вещества на сосуды, особенно капилляры кишечника, и их проницаемость.

Рвотное действие цистаминна зависит от дозы, скорости и пути введения этого препарата. При внутривенной инъекции его в дозах 55—125 мг/кг рвота у собак наступает быстро, в течение 1-й минуты. Ее удается избежать при очень медленной инъекции вещества (Л. И. Танк, 1961). В условиях введения цистаминна в желудок он переносится собаками без рвоты и ее предвестников, если вводимая доза не превышает 30 мг/кг. Препарат в дозе 50 мг/кг вызывает рвоту у части животных, а в дозах 100—120 мг/кг — у всех животных. Рвота в случае энтерального введения цистаминна наступает через 30—60 мин. В последующем животные отказываются от корма в течение суток. Рвотное действие цистаминна мало или совсем не изменяется при его введении в капсулах с обволакивающими или местноанестезирующими веществами. Этот эффект снижается аминазином, который имеет центральное противорвотное действие, и в меньшей степени пиридоксином.

Обезьяны переносят значительно большие количества цистаминна и АЭТ, чем собаки. Дозы 400 мг/кг цистаминна и 125 мг/кг АЭТ при введении через зонд в желудок не вызывают у них рвоты. При попадании же этих веществ на слизистую оболочку полости рта рвота появляется немедленно (Б. И. Танк, 1961).

Таким образом, рвотное действие серосодержащих радиопротекторов обусловлено как центральным, так и рефлекторным действием за счет раздражения рецепторов слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта. В рвотном действии цистаминна и АЭТ у обезьян большое значение имеют рефлексы с рецепторов полости рта, когда попадание даже небольшого количества препарата вызывает немедленную рвоту. Быстрое наступление рвоты при внутривенном введении цистаминна, отсутствие эффекта местноанестезирующих и обволакивающих средств указывают на ведущее значение в механизме этого феномена возбуждения рвотного центра.

У животных, не способных к рвотному акту (мыши, крысы), большие дозы аминотиолов вызывают замедление двигательной активности желудочно-кишечного тракта при любых путях введения препаратов в орга-



низм (В. И. Кузнецов, Л. И. Танк, 1966), а у обезьян, собак и кошек — усиление перистальтики.

На мышечные элементы изолированного кишечника животных цистамин оказывает двухфазное действие. Малые концентрации возбуждают, а большие угнетают двигательную активность кишечника. Атропин ослабляет возбуждение кишечника, вызываемое цистамином, что свидетельствует о холинергической природе возбуждающей фазы действия препарата. Обнаруженный антагонизм цистамин с гистамином и барием хлоридом свидетельствует и о прямом влиянии вещества на гладкую мускулатуру кишечника (Г. Т. Черненко, 1957).

У кроликов *in situ* цистамин при внутривенной инъекции (50 мг/кг) угнетает двигательную активность кишечника. У кошек небольшие дозы препарата (до 10 мг/кг) несколько повышают тонус и усиливают перистальтику с последующим ее ослаблением. Доза 50 мг/кг цистамина вызывает при этом и резкое усиление двигательной активности (П. П. Саксонов, Г. Т. Черненко, 1959).

Цистамин повышает тонус изолированной кишки кролика. Перистальтика же усиливается только при применении больших концентраций вещества (Л. И. Танк, 1962). Препарат предупреждает, а также уменьшает или снижает развившееся действие на кишку ацетилхолина, адреналина, гистамина, пилокарпина и бария хлорида (А. Д. Ильинский, 1962; Л. И. Танк, 1962; Lecomte, 1955). Это дает основание полагать, что в основе действия цистамина на мускулатуру кишечника следует усматривать его прямое влияние на структуры, ответственные за сократительную функцию.

У мышей и крыс цистамин, цистамин и цистафос при парентеральном и энтеральном введении в радиозащитных дозах замедляют или полностью прекращают моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта в течение 3—4 ч. У крыс этот эффект наиболее выражен и сохраняется до 48 ч (П. П. Саксонов, Г. Т. Черненко, 1959; Л. И. Танк, 1962; К. А. Зейтулян, 1972).

Внутривенное введение цистамина собакам в дозах 10—60 мг/кг также замедляет моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта (П. П. Саксонов, Г. Т. Черненко, 1959).

Аминоэтилизотиуроний при внутривенном введении кроликам и кошкам вызывает усиление сократительной



активности кишечника (Е. А. Мухин, 1959; А. С. Можухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; Di Stefano e. a., 1956, 1959). Это действие АЭТ предупреждается атропином. Ваготомия не влияет на стимулирующий эффект цистамина в отношении функции желудочно-кишечного тракта. Следовательно, возбуждение двигательной активности под влиянием АЭТ связано с его прямым действием на холинореактивные структуры.

Внутримышечное введение цистафоса в дозе 180 мг/кг нарушает моторно-эвакуаторную функцию желудка у обезьян. Препарат вызывает немедленный спазм пилорического и антрального отделов желудка. Двигательная активность кишечника при этом несколько повышается. Резких изменений эвакуаторной деятельности толстого кишечника не наблюдается, за исключением незначительного снижения тонуса (К. А. Зейтунян и др., 1972). При введении вещества в желудок спастический эффект наступает позже (через 1 ч).

Изучение влияния серосодержащих радиопротекторов на секреторную функцию желудочно-кишечного тракта показало, что цистамин и цистафос у мышей вызывают увеличение накопления жидкости в желудке (К. А. Зейтунян, 1972). У собак при внутривенном введении цистамина в дозе 30 мг/кг возникает усиление деятельности как секретирующих, так и находящихся в покое желез желудочно-кишечного тракта. При этом выделяется секрет, содержащий меньше ферментов, кислоты и бикарбонатов. Одновременно наблюдается усиление лимфообразования. Денервация и атропинизация не оказывают существенного влияния на секрецию слюнных и желудочных желез, измененную инъекцией цистамина. Это дает основание считать, что цистамин оказывает преимущественно прямое действие на железистый аппарат желудочно-кишечного тракта (М. А. Бочарова, 1972).

Гиперсекреция с появлением «феномена слизи» в желудке наблюдается у обезьян при энтеральном и парентеральном введении им цистафоса (К. А. Зейтунян и др., 1972). Введение цистамина перед облучением нормализует секреторную функцию желудочно-кишечного тракта собак, нарушенную действием радиации (И. Я. Некачало, 1960).

Серосодержащие протекторы при любом способе введения усиливают саливацию у животных, которая является компонентом предвотного состояния у собак и



обезьян (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, 1964; И. И. Кузнецов, Л. И. Танк, 1966). Слюнотечение отмечается и у грызунов (мыши, крысы, кролики), у которых, как известно, рвотный акт отсутствует. Можно полагать, что усиление саливации связано как с рефлекторным, так и с прямым действием препаратов на железы слизистой оболочки полости рта.

Всем серосодержащим радиопротекторам свойственно антидиуретическое действие, которое проявляется у мышей, крыс и собак (Г. Т. Черненко, 1957; Е. А. Мухин, 1959, 1960; Л. И. Танк, 1961). Так, у контрольных животных 60—75% воды, введенной в организм, выделяется в первые 2—3 ч. При введении радиопротекторов за этот период выводится лишь незначительное количество мочи (5—7%). Антидиуретический эффект препаратов проявляется как при парентеральной инъекции, так и при введении в желудок через зонд (у грызунов). Наименьшим антидиуретическим действием обладает АЭТ по сравнению с цистеамином, цистамином и их производными.

Через 5—6 ч после внутрибрюшинного введения цистамина объем мочи у подопытных животных превышает уровень контроля, по-видимому, вследствие компенсаторной полиурии.

У собак и человека серосодержащие препараты в дозах, не вызывающих токсических проявлений, антидиуретическим действием не обладают (А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, Л. И. Танк, 1961; Э. Г. Михайлова, 1962; А. В. Титов, 1962; И. И. Кузнецов, Л. И. Танк, 1966; З. М. Бак, 1968).

Изучение функции почек у собак через 2, 4, 6 и 24 ч после введения цистамина внутрь в дозе 50 мг/кг показало, что под влиянием препарата снижается клубочковая фильтрация жидкости, что приводит к уменьшению диуреза. Реабсорбция при этом не изменяется. Применение цистамина увеличивает выведение с мочой хлоридов и мочевины в меньшем объеме жидкости. Нормализация указанных показателей происходит через 24 ч (В. И. Кузнецов, Л. И. Танк, 1966).

Механизм антидиуретического действия серосодержащих радиопротекторов не выяснен. Уменьшение клубочковой фильтрации от цистамина можно частично объяснить снижением почечного кровотока, развивающимся вследствие стойкой гипотонии. Однако вряд ли его мож-



но отнести только за счёт изменения гемодинамики, так как антидиуретическим эффектом обладают препараты как с выраженным гипотензивным (цистеамин, цистамин), так и гипертензивным (АЭТ, мексамин) действием. Возможно, что антидиуретический эффект радиопротекторов зависит от их влияния на секрецию гормонов системы гипофиз — надпочечники, хотя прямых экспериментальных данных в пользу такого предположения в литературе нет.

По-видимому, антидиуретическое действие серосодержащих радиопротекторов не имеет прямого отношения к механизму их радиозащитной активности, поскольку не установлено четкой корреляции между величиной радиозащитного эффекта и антидиуретического действия. Примером отсутствия такой корреляции могут служить АЭТ и его производные, которые обладают высоким радиозащитным действием и незначительным антидиуретическим эффектом.



## ГЛАВА VI

### РЕАКТИВНОСТЬ ОБЛУЧЕННОГО ОРГАНИЗМА К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ВЕЩЕСТВАМ

Ответная реакция организма на воздействия тех или других раздражителей внешней среды — физических, термических или химических — при прочих равных условиях находится в определенной зависимости не только от силы и характера раздражителя, но и от функционального состояния организма.

Фармакологам, да и клиницистам давно известно, что сила и характер действия лекарственных веществ зависят не только от физико-химических свойств препарата, его дозы (концентрации), лекарственной формы, способа (пути) введения, пола, возраста, но и от физиологического состояния организма. Очень важная роль в действии химических веществ принадлежит функциональному состоянию нервной системы и ее высшему отделу — коре больших полушарий головного мозга — регулятору и распределителю всех процессов, протекающих как в самом организме, так и в его взаимодействии с внешней средой.

Одни и те же химические соединения, как справедливо писал И. И. Федоров (1953), воздействуя на различные рецепторные образования или при различных исходных состояниях реактивности центральной нервной системы часто могут дать прямо противоположные реакции. Реактивность же целостного животного организма определяется способностью нервной системы и в первую очередь коры головного мозга направлять и управлять ответными реакциями систем тела.

Нервная система, по мнению Н. П. Кравкова (1917), может изменять действие яда на организм не только косвенным путем, но и тем, что она сама благодаря тому или другому ее состоянию различно противостоит действию яда.



Известно, например, что действие снотворных веществ легче и полнее проявляется вечером, когда центральная нервная система утомлена и ее функциональное состояние более всего способствует наступлению сна. Прием фенамина, стимулятора центральной нервной системы, может у некоторых лиц вызывать состояние депрессии (Г. А. Петровский, 1956). От морфина вместо угнетения может появиться в некоторых случаях возбуждение нервной системы.

На вполне свежем и работоспособном изолированном сердце почти не удастся доказать возбуждающего действия камфоры (М. И. Граменицкий, 1941). Собаки с сильным типом нервной системы значительно лучше переносят бромиды, чем собаки со слабым типом нервной системы (М. К. Петрова, 1945). Сердце старых животных проявляет повышенную чувствительность к строфантину, однако оно более устойчиво к смертельным его дозам (В. И. Западнюк, 1968). Более чувствительно к сердечным гликозидам сердце пожилых и старых людей (Д. Ф. Чеботарев, 1968). У пожилых людей в 72% случаев при введении папаверина наблюдается вместо понижения повышение артериального давления (В. В. Фролькис, 1968).

После предварительного истощения в организме крыс запасов серотонина противовоспалительные свойства викасола при декстрановом воспалении не проявляются. Возбуждающее действие фенамина слабее проявляется у старых крыс, и этот эффект бывает у них менее продолжительным, чем у молодых (В. И. Западнюк, 1968). По данным В. В. Фролькиса и др. (1968), пороговые дозы адреналина, норадреналина, ацетилхолина, бензогексония, камфоры, кордиаминна, коразола, амидопиринна, инсулина, гексенала, папаверина, эстрадиол-пропионата, цитизина, сульфида натрия, вызывающие те или иные функциональные изменения у старых животных (крысы, кошки, кролики), были примерно в 2—10 раз меньше, чем у молодых половозрелых животных.

В экспериментах В. И. Щеголовой и др. (1968) было установлено повышение чувствительности старых мышей (12—14-месячные) к ганглиоблокирующим веществам, миорелаксантам и адреналину по сравнению с чувствительностью молодых (5—6 мес) мышей. К карбохолину, орниду, наоборот, более чувствительными оказались молодые половозрелые мыши. По отношению к атропи-



ну, тропацину, эфедрину, коразолу и гексэналу эти авторы не обнаружили различий в выносливости.

Следует подчеркнуть, что за последнее время стало уделяться больше внимания гериатрической фармакологии. Ей посвящен целый ряд работ отечественных и иностранных исследователей. Более того, в октябре 1968 г. в Киеве состоялась специальная Всесоюзная конференция, посвященная лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте. Представленные на этой конференции доклады, а также другие литературные данные свидетельствуют о том, что в пожилом и старческом возрасте наблюдается значительная вариабельность в проявлении фармакологических эффектов в сторону как повышения, так и понижения, а нередко и извращения.

Исследованиями ряда авторов (В. В. Парин и др., 1965; В. Е. Белай и др., 1967; П. П. Саксонов и др., 1968) было установлено, что под влиянием поперечно направленных перегрузок реакция организма на некоторые лекарственные препараты (меркамин, пропамин, мексамин, цистафос, цистамин, амитурон, стрихнин, секуринин, кофеин, коразол, сердечные гликозиды, папаверин, нитроглицерин, лобелин, цититон, наркотики, эфедрин, адреналин, норадреналин и др.) существенно изменяется как в сторону повышения чувствительности, так и в сторону понижения, а иногда и извращения, причем эти изменения в реактивности организма находятся в определенной зависимости как от фармакодинамических свойств препарата, так и от интенсивности и продолжительности действия перегрузок (а следовательно, физиологического состояния организма) и времени введения лекарственного вещества после предшествующего воздействия на организм экстремального фактора. Так, например, после воздействия на животных поперечно направленных перегрузок величиной 13 ед. и продолжительностью 3 мин наблюдалось некоторое ослабление наркотического действия хлоралгидрата, однако та же по величине нагрузка, но действующая на организм в течение 9 мин, приводила, напротив, к увеличению его наркотического эффекта в 2 раза (В. В. Парин и др., 1965).

Длительное воздействие на животных поперечно направленных перегрузок (около 2 ч) приводит к повышению чувствительности организма животных к сердечным



гликозидам, наркотикам и к снижению чувствительности к кофенну, коразолу, лобелину, цититону.

Через 5—10 мин после центрифугирования животных (10 ед. в течение 15 мин) наблюдалось небольшое снижение чувствительности мышечной к цистамину, а через 30 мин после воздействия перегрузок, наоборот, имело место выраженное повышение чувствительности организма к этому радиопротектору.

Гипоксия, а также гиперкапническая газовая смесь (5—10%  $\text{CO}_2$ ), как правило, повышают чувствительность организма животных к действию наркотиков, сердечных гликозидов. В то же время чувствительность к токсическим дозам коразола при этом уменьшается.

Так, например  $\text{LD}_{50}$  К-строфантина для интактных собак составляет 0,146 мг/кг, а при выраженном кислородном голодании — 0,057 мг/кг. Иначе говоря, токсичность препарата увеличилась в 2,56 раза.

При гипоксии у собак прессорный эффект адреналина почти не проявляется.

В условиях гипотермии лобелин в терапевтических дозах не оказывает своего обычного стимулирующего действия на легочную вентиляцию, газообмен и дыхательную функцию крови. При понижении температуры тела (охлаждении) наблюдаются резкие изменения в реакции организма на лекарственные вещества. Так, например, лобелин, цититон вместо повышения артериального давления и возбуждения дыхания вызывают падение артериального давления и угнетение дыхания. Кофенн и адреналин в этих условиях также вместо повышения понижают артериальное давление, а от адреналина может развиваться даже коллапсодное состояние.

В условиях умеренно низкой температуры как при непосредственном охлаждении участков кожной поверхности, так и при общем охлаждении организма местноанестезирующий эффект кокаина, совкаина, дикаина, тримекаина проявляется в значительно меньшей степени, чем в обычных (нормальных) условиях.

Как убедительно показал М. Г. Степанов (1963), действие умеренно низкой температуры в отличие от резких охлаждений и отморожений не только не вызывает необратимых изменений в тканях, но даже ослабляет поражение их ядами (стрихнин, иприт, змеиный и пчелиный яды, кротоновое масло), так как задерживает



резорбцию ядов и тем самым предупреждает развитие смертельного исхода.

Так, например, у животных, подвергшихся воздействию холода, резко ослабляется воспалительно-некротическое действие кртонового масла и иприта. При этом уменьшается резорбция иприта и дозы его, вызывающие гибель контрольных животных, не влияют на подопытных.

При длительной гипокинезии наблюдается снижение чувствительности к барбитуратам. Сон после введения барбамила наступал позднее и был менее продолжительным, чем у контрольных животных (Л. А. Кравчук, В. Г. Овечкин, 1967).

Общий наркоз предохраняет кролика от развития адреналинового отека легких. Удаление больших полушарий головного мозга и зрительного бугра точно так же предохраняет животных от развития адреналинового отека легких (А. Н. Гордиенко, 1954).

П. Иванов (1901) из лаборатории Н. П. Кравкова одним из первых показал важное значение функционального состояния нервной системы для проявления фармакодинамики химических веществ. Тщательно проведенные опыты П. Иванова показали, что при различном состоянии нервной системы вызываемое различными механическими, химическими и электрическими раздражениями действие того или иного яда сильно изменяется и даже прекращается. Например, раздражение или перевязка поясничного нервного сплетения ослабляет у животных отравление вератрином; перерезка этого сплетения тотчас же прекращает стрихниновые судороги.

И, наконец, известны случаи снятия сильнейшего алкогольного опьянения словесным воздействием (И. И. Федоров, 1953).

Приведенные выше примеры о зависимости фармакодинамического эффекта от функционального состояния организма далеко не исчерпывают имеющиеся данные литературы. Фактов подобного рода можно было бы привести значительно больше, но в этом нет необходимости, так как и приведенные данные достаточно ярко и убедительно свидетельствуют о том, что сила и характер действия того или иного лекарственного вещества находятся в определенной зависимости от функционального состояния организма и в первую очередь от функ-



ционального состояния его нервной системы. Если условия действия ядов на организм крайне сложны при нормальном его состоянии, то можно себе представить, до какой степени эти условия еще более усложняются при различных его патологических состояниях (Н. П. Кравков, 1917).

Как в экспериментах на животных, так и в клинике на людях, получен большой фактический материал. Он свидетельствует о том, что при многих патологических процессах, например авитаминозах, гипертонической болезни, травматическом шоке, контузиях, миокардитах, инфарктах миокарда, воспалительных процессах, ожоговой болезни, некоторых инфекционных заболеваниях и др., характер и интенсивность ответной реакции больного организма на лекарственные вещества еще больше подвержены изменениям в сторону усиления, ослабления и извращения, чем здорового, но функционально измененного организма. Эти изменения в реактивности к химическим (лекарственным) веществам находятся в определенной зависимости от характера патологического процесса, степени тяжести и периода его развития.

В качестве иллюстрации приведем несколько примеров.

Сосуды изолированных почек лошадей, погибших при высокой температуре от септических заболеваний, реагируют на адреналин значительно слабее, чем сосуды почек лошадей, погибших от заболеваний, не сопровождающихся лихорадкой (П. Г. Меньшиков, 1951). При авитаминозе С наблюдается повышенная чувствительность организма к строфантину. Так, например, летальные дозы строфантина для морских свинок при авитаминозе С колебались в пределах 0,941—0,613 мг/кг вместо 0,45 мг/кг для контрольных (здоровых) животных. В 2 раза замедляется выведение этого сердечного гликозида из организма больных животных (А. М. Черкес, 1951).

Одна и та же доза кофенна (0,07—0,1 г) у здоровой собаки вызывает увеличение слюноотделения, а при дизентерийной интоксикации у этой же собаки — уменьшение (Г. С. Золотых, И. Д. Морозов, 1953).

Лучевая болезнь в этом отношении не может быть исключением. Как было сказано в первой главе настоящей монографии, многочисленными исследованиями



установлено, что понижающая радиация в определенных дозах может вызывать нарушение функций всех систем организма. При этом наблюдаются существенные сдвиги в приспособительно-регуляторных функциях нервной и эндокринной систем, что прежде всего и обуславливает изменение реактивности облученного организма к различным факторам внешней среды, в том числе и к лекарственным веществам.

Имеющиеся к настоящему времени экспериментальные данные об особенностях действия лекарственных препаратов на облученный организм можно представить в следующем обобщенном виде.

### **Вещества, вызывающие наркоз**

Среди пораженных атомным оружием особое внимание хирургов будут привлекать люди, имеющие радиационные комбинированные поражения. Значительная часть таких пораженных будет нуждаться в оперативном вмешательстве с применением того или иного вида обезболивания. Поэтому вопрос о возможности использования в этих условиях наркотических веществ в чистом виде и в сочетании с другими обезболивающими средствами весьма актуален.

Необходимость изучения наркотических и снотворных веществ при радиационных поражениях диктуется еще и тем, что люди и животные, подвергшиеся воздействию радиоактивных излучений, весьма предрасположены к шоку. Показано, что наркотики и снотворные вещества, примененные до облучения, как правило, ослабляют симптомы лучевой болезни, удлиняют среднюю продолжительность жизни павших животных и уменьшают процент смертности (К. К. Поплавский, 1957). Это не наблюдается при применении этих веществ в конце скрытого периода лучевой болезни и особенно в период разгара ее.

Эфиро-хлороформный или магнезиальный наркоз купирует рентгеновский шок у кроликов. Барбитал натрия, фенобарбитал и хлоралгидрат купируют симптомы первичной реакции на облучение у больных при рентгено-радиотерапии.

Изучение особенностей реактивности облученного организма по отношению к наркотикам проводилось главным образом советскими учеными. При этом наи-



большее внимание было уделено изучению барбитуратов, так как препараты этой группы широко применяются в медицинской практике.

На основании экспериментальных данных можно считать твердо установленным, что реакция облученного организма на препараты барбитуровой кислоты зависит от степени тяжести лучевой болезни и периода ее развития.

По данным Г. М. Горбаня (1957), М. А. Мовсисяна (1958), в первые часы после общего воздействия ионизирующей радиацией наркотическое действие гексенала ослабляется. Доза гексенала, например, вызывающая наркоз у 95—100% необлученных крыс, мышей, морских свинок, кроликов, собак, после облучения вызывала наркотический эффект лишь в 20—45% случаев. При этом глубина и продолжительность наркоза у облученных животных всегда были менее выражены. Попытка добиться глубокого наркоза путем увеличения дозы препарата в ряде случаев сопровождалась тяжелыми осложнениями и смертельными исходами. Аналогичное ослабление наркотического эффекта у облученных животных наблюдалось и по отношению к барбитамилу (В. Б. Исаченко, 1956) и другим препаратам, причем аминазин несколько удлинял продолжительность наркоза как у облученных, так и у необлученных. Однако в первые часы после облучения это действие аминазина проявляется очень слабо (Ю. Я. Сайдаковский, 1964).

В начальный период лучевой болезни и особенно в период разгара ее чувствительность к барбитуратам значительно повышается. Обычные наркотические дозы их вызывали в этот период более глубокий и продолжительный наркоз. При этом часть животных погибала, не выходя из состояния наркоза (табл. 45, 46, 47).

В период выздоровления наркотическое действие производных барбитуровой кислоты сильно варьирует. При одной и той же дозе препарата в одних случаях наблюдалась повышенная, в других — обычная, в третьих — пониженная реакция (Г. М. Горбань, 1957). Характерной особенностью в действии гексенала на облученный организм является резкое ослабление или даже полное отсутствие в период разгара лучевой болезни двигательного возбуждения и гиперкинеза.

Важно также отметить, что при наркотизации гексеналом в этот период заболевания артериальное давление



Таблица 45

Наркотический эффект гексенала и хлоралгидрата у интактных и облученных (800 Р) белых мышей

Препарат, доза, мг/кг	Группа	Число мышей	Время введения наркотика после облучения	Продолжительность наркотического эффекта (боковое положение), мин	Процент мышей, у которых наблюдался наркоз	Число мышей, погибших во время наркоза
Гексенал, 120	Облученные	45	1 ч 30 мин	22,6	53,3	—
	Контрольные	40	1 » 30 »	54,8	95	—
	Облученные	35	8-е сутки	182,4	100	25,7
	Контрольные	42	8-е »	49,8	92,8	—
Хлоралгидрат, 340	Облученные	50	1 ч 35 мин	86,7	100	—
	Контрольные	45	1 » 35 »	58,7	95,6	—
	Облученные	36	7-е сутки	236,8	100	28,0
	Контрольные	36	7-е »	53,7	97,2	—

Примечание. Препараты вводились внутривенно.

Таблица 46

Наркотический эффект тиопентала у интактных и облученных (570 Р) крыс (Burdick, 1953)

Группа животных, доза, мг/кг	Средняя продолжительность наркоза, мин	Число животных	
		всего	погибло в момент наркоза
Необлученные	67	25	0
Наркотизированные через 24 ч после облучения	110	30	1
Наркотизированные на 7-е сутки после облучения	201	25	4

Примечание. Препарат вводился внутривенно.

понижается в большей степени, чем у необлученных животных (Г. М. Горбань, 1957; Е. Ф. Леонова, 1959).

В опытах на собаках при проведении сонной терапии острой лучевой болезни II и III степени применялись смеси, состоящие в одних случаях из барбитала, натрия



бромиды и этилового спирта, в других — из фенобарбитала, этаминала, барбитала, натрия бромида и этилового спирта, или же противошоковая жидкость Э. А. Асратяна. От этих смесей у здоровых собак развивается длительный глубокий сон. У большинства же облученных животных в первые два дня после поражения они вызывают только кратковременный сон или вовсе не оказывают снотворного эффекта. Начиная с 4—5-го дня после облучения уже  $\frac{3}{4}$  и даже  $\frac{1}{2}$  первоначальной дозы смесей вызывают у собак глубокий и продолжительный сон (Г. М. Горбань, 1957).

Таблица 47

Наркотический эффект тиопентала у интактных и облученных животных (Г. М. Горбань, 1957)

Доза облучения, Р	Время наркотизации после облучения	Доза гексенала, мг/кг	Количество животных	Наркотический эффект по Шену (наркоз IV степени)			Количество животных, погибших во время наркоза
				число животных	время наступления, мин	средняя продолжительность, мин	
Белые мыши							
—	—	50	21	20	0,9	22,6	0
850	Через 3 ч	50	21	3 *	2,0	9,6 *	0
850	На 7-е сутки	50	15	15	0,6	164 *	3
—	—	140	20	19	12,2	78	0
400	Через 1/2 ч	140	20	9	13,1	31	0
400	На 2-е сутки	140	20	18	8,1	86	0
400	» 8-е »	140	20	20	9,4	90	1
400	» 18-е »	140	7	6	9,1	120 *	0
—	—	140	20	20	7,2	57	0
200	Через 1 ч	140	20	15	7,0	45	0
200	На 2-е сутки	140	20	20	7,0	78 *	0
200	» 10-е »	140	20	20	6,6	111 *	0
200	» 17-е »	140	20	20	10,1	62	0
—	—	240	10	10	4,9	53	0
750	Через 3 ч	240	15	3 *	13 *	37 *	0
—	—	260/160	10	9	16,3	111	1



Доза облучения, Р	Время наркотизации после облучения	Доза гексенала, мг/кг	Количество животных	Наркотический эффект по Шену (наркоз IV степени)			Количество животных, погибших во время наркоза
				число животных	время наступления, мин	средняя продолжительность, мин	
750	Через 3 ч	260/160	10	4	13,2	57	2
750	На 3-и сутки	260/160	12	7	21,0	65	3
750	» 10-е »	260/160	10	10	17,3	115	3
750	» 20-е »	260/160	7	7	7,8	180	4
—	—	240	10	10	4,9	53	0
200	Через 2½ ч	240	10	3 *	7,6	66	0
200	На 3-и сутки	240	10	9	8,8	99	0
200	» 9-е »	240	10	10	7,0	91	1
Морские свинки							
—	—	75	5	5	9,6	159	0
500	Через 2½ ч	75	6	6	13,0	93 *	0
500	На 9-е сутки	75	5	5	2,8 *	326 *	1
Кролики							
—	—	50	4	4	2,5	14,7	0
1500	Через 1½ ч	50	4	3	5,0	13,0	0
150	На 7-е сутки	50	4	4	2,7	23,5 *	0

\* Эксперименты, в которых разница между сравниваемыми величинами у подопытных и контрольных животных при статистической обработке оказалась существенной.

Примечания: 1. В дроби числитель показывает дозу гексенала для самцов, а знаменатель — для самок; в остальных группах подопытными животными были только самцы.  
2. В графах 6 и 7 приведены средние арифметические данные для группы.  
3. Первым трем группам мышей (здоровые и облученные дозой 850 Р) и всем кроликам гексенал вводили внутривенно, остальным животным — внутримышечно.

Представляет интерес и тот факт, что облученные животные иначе реагируют на повторную наркотизацию. Так, например, при ежедневном повторном введении гексенала у необлученных крыс состояние наркоза наступало позже и не у всех, в то время как у облученных крыс (700—800 Р) время наступления наркоза с каждой последующей наркотизацией укорачивалось. Продолжи-



тельность наркоза у необлученных животных с каждой последующей наркотизацией уменьшалась, а у облученных животных — увеличивалась. Такая особенность действия барбитуратов у облученных животных имела место и при применении препаратов в снотворных дозах (Г. М. Горбань, 1957).

Следует отметить, что животные реагировали на гексенал в первые 3 ч после облучения весьма различно (В. Б. Исаченко, 1956; П. В. Васильев, Г. М. Горбань, 1959; П. П. Саксонов, 1958). По-видимому, это зависело от различного функционального состояния центральной нервной системы в момент облучения. Для проверки этого предположения Г. М. Горбань провел следующий опыт: 100 здоровым мышам внутрибрюшинно был введен гексенал в дозе 100 мг/кг. Продолжительность наркоза оказалась различной и колебалась в пределах от 2 до 240 мин. По длительности наркоза животные были разделены на три группы. К первой группе были отнесены мыши, у которых до облучения процессы возбуждения преобладали над тормозными, к третьей группе — животные с обратным соотношением этих процессов. Вторая группа занимала промежуточное положение. Затем, через несколько дней, животные с минимальной (1-я группа) и максимальной (3-я группа) продолжительностью наркоза были облучены рентгеновыми лучами при дозе 900 Р, и их повторно наркотизировали через 3 ч после облучения.

Результаты этих опытов приведены в табл. 48.

Таблица 48

*Наркотический эффект гексенала у интактных и облученных (900 Р) мышей при различном функциональном состоянии центральной нервной системы (Г. М. Горбань, 1957)*

Группа животных	Средняя продолжительность наркоза, мин	
	до облучения	после облучения
1-я	26 (22,8)	26 (30,8)
2-я	58 (63)	—
3-я	16 (192)	16 (62,3)

Примечание. Перед скобками показано количество животных.



Из табл. 49 видно, что после облучения длительность гексеналового наркоза значительно уменьшалась (более чем в 3 раза) у тех животных, у которых до радиационного поражения процессы торможения преобладали над процессами возбуждения (3-я группа). В тех случаях, когда в исходном состоянии преобладали процессы возбуждения (1-я группа животных), после облучения продолжительность наркоза даже несколько увеличилась.

Эти данные дают основание предположить, что ионизирующая радиация изменяет исходное состояние процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе в противоположном направлении (Г. М. Горбань, 1957).

В опытах на лягушках, облученных при дозах 5000 и 9000 Р, уже с первых часов после облучения резко снижаются наркотические дозы уретана и гексенала. Экспериментами на различных видах лабораторных животных было установлено, что в течение первых суток после облучения чувствительность животных к эфиру существенно не изменяется или несколько повышается. В дальнейшем, по мере развития лучевой болезни, наркотический эффект эфира повышается; наркоз протекает с большей глубиной и продолжительностью, чем до облучения. В период разгара лучевой болезни в ряде случаев обычные наркотические дозы эфира вызвали тяжелое отравление со смертельным исходом (табл. 49).

Та же закономерность наблюдается и при действии хлоралгидрата (см. табл. 46).

У необлученных мышей и крыс во время эфирного наркоза отмечается продолжительный (до 20 мин) период возбуждения; у животных в разгар лучевой болезни возбуждение или отсутствует, или бывает менее продолжительным и не таким бурным, как у необлученных.

Чувствительность необлученных морских свинок к эфиру при повторной наркотизации 5 раз через день в течение 10 дней уменьшается, а у облученных животных (доза радиации 500 Р) — повышается. С каждым последующим наркотизированием у облученных животных укорачивается время наступления наркоза, но увеличивается его глубина и продолжительность. У необлученных животных при повторной наркотизации эти показатели изменяются в противоположном направлении (табл. 50).



Таблица 49

Наркотический эффект эфира у облученных и необлученных животных (Г. М. Горбань, 1957)

Доза облучения, Р	Время наркотизации (срок после облучения)	Количество животных	Наркотический эффект по Шену						Количество животных, погибших во время наркоза
			наркоз (сон) III степени			наркоз IV степени			
			число животных	время наступления, мин	продолжительность, мин	число животных	продолжительность, мин		
Белые мыши									
—	—	20	20	28,5	85	20	5,2	0	
400	Через 1 ч	20	20	27,0	87	20	8,2 *	1	
400	» 16 »	40	40	28,2	91	40	7,0	1	
400	На 3-и сутки	40	40	29,7	87	40	14,7 *	2	
400	» 15-е »	30	30	23,3	93	30	8,7 *	4	
—	—	10	9	27	67	9	3,8	0	
200	На 8-е сутки	10	10	27,3	68	9	1,1	1	
200	» 18-е »	17	17	35	58	15	1,6	1	
Белые крысы									
—	—	10	10	28	70	10	4,0	0	
750	Через 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ч	10	10	30	64	10	4,2	0	
750	На 3-и сутки	10	10	28	74	10	6,0	0	
750	» 6-е »	10	10	26	77,5	10	7,9 *	1	
—	—	10	10	27,8	70,5	10	3,8	0	
200	Через 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ч	10	10	31,0	63	10	3,4	0	
200	На 3-и сутки	10	10	32	68	10	5,0	0	
200	» 5-е »	10	10	25	77	10	8,0 *	1	
Морские свинки									
—	—	6	6	23,3	77,2	5	2,4	0	
500	Через 1 ч	6	6	16,6	85	6	3,3	0	
500	» 18 »	12	12	15,0	87,5	12	2,5	0	
500	На 3-и сутки	12	12	12,5	89,5	12	2,3	0	
500	» 12-е »	6	6	13,8	121	6	7,0 *	0	
500	» 21-е »	5	5	14,2	92	5	1,7	0	

\* Эксперименты, в которых полученная разница величин у подопытных и контрольных животных при статистической обработке оказалась существенной.

Примечания. 1. Продолжительность наркоза IV степени указана после изъятия животных из камеры.  
2. Концентрация эфира для мышей — 100 мг/л, для крыс — 120 мг/л, морских свинок — 150 мг/л. Экспозиция для всех животных 90 мин.



Таблица 50

Наркотик

Гексе-  
нал  
То же

» »  
» »  
» »  
» »  
  
» »  
» »  
» »  
» »

Эфир

➤

3

>>



Наркотик	Вид животных	Доза облучения, Р	Время наркотизации после облучения	Процент гибели	Автор и год издания
Гексенал	Мыши	200	Без наркоза	5	Г. М. Горбань, 1957
То же	»	200	Через 3 ч	0	
» »	»	200	На 10-е сутки	22	
» »	Крысы	750	Без наркоза	55	
» »	»	750	Через 3 ч	500	
» »	»	750	На 3-и сутки	70	
» »	»	750	» 10-е »	90	
» »	»	750	» 20-е »	45	
» »	»	200	Без наркоза	0	
» »	»	200	На 3-и сутки	0	
» »	»	200	» 9-е »	20	
» »	Морские свинки	500	Без наркоза	45	
» »	То же		Через 2 1/2 ч	40	
» »	» »		На 9-е сутки	80	
Эфир	Мыши	500	Без наркоза	60	Langendorff, Koch, 1954
»	»	»	Через 10 мин	74	
»	Крысы	570	Без наркоза	43,6	Burdick, 1953
»	»	»	Через 3 ч	59,3	
»	»	»	На 7-е сутки	62,1	
»	Мыши	400	Без наркоза	65	Г. М. Горбань, 1957
»	»	»	Через 6 ч	67,5	
»	»	»	На 2-е сутки	82,5	
»	Крысы	750	Без наркоза	40	
»	»	»	Через 2 1/2 ч	20	
»	»	»	На 3-и сутки	80	
»	»	»	» 6-е »	60	
»	Морские свинки	500	Без наркоза	50	
»	То же		Через 16 ч	50	
»	» »		На 3-и сутки	90	
»	» »		» 12-е »	95	
Циклопропан (50%) + кислород (50%)	Крысы	570	Без наркоза	43,6	Burdick, 1953
»	»	»	Через 3 ч	64,2	
»	»	»	» 24 »	64,2	
»	»	»	На 7-е сутки	52,6	
Этилен (85%) + кислород (15%)	Крысы	570	Без наркоза	43,6	
»	»	»	Через 3 ч	66,7	
»	»	»	» 24 »	50	
»	»	»	На 7-е сутки	50	



Как известно, в хирургической практике закись азота применяется в виде смеси, состоящей из 80% закиси азота и 20% кислорода. Однако закись азота без других аналогично действующих веществ не вызывает длительного наркоза. Поэтому наркоз закисью азота с кислородом в чистом виде может быть применен только при кратковременных операциях. Во время наркоза, вызванного закисью азота, не наступает полного расслабления поперечнополосатых мышц. Исходя из сказанного, в тех случаях, когда требуются длительный наркоз и расслабление мускулатуры, закись азота используют для создания базисного наркоза, который дополняется другими наркотическими веществами.

По данным Г. М. Горбаня (1957), наркотизация закисью азота в различные периоды острой лучевой болезни не оказывает отрицательного влияния на ее течение и исход. По наблюдениям указанного автора (на собаках и крысах), при наркотизации закисью азота не отмечалось существенных изменений артериального давления и ухудшения состояния кровообращения в целом и дыхания. Из особенностей течения наркоза при действии закиси азота на облученный организм следует отметить более полное расслабление мышц в период разгара лучевой болезни, а также большую продолжительность посленаркозного сна. Автор это объясняет повышенной чувствительностью облученных животных не к закиси азота, а к морфину, поскольку за 45 мин до наркотизации животным вводился данный анальгетик.

Как у облученных, так и у необлученных собак в состоянии наркоза наблюдалось увеличение времени кровотечения и времени свертывания крови в 2—3 раза по сравнению с исходным. Внутривенное введение цистеамина в дозе 25 мг/кг полностью устраняет повышенную кровоточивость и углубляет наркоз (Г. М. Горбань, 1957). По мнению Г. М. Горбаня, наиболее рационально при радиационных поражениях применять наркоз смесью закиси азота с кислородом на морфинном фоне с добавлением к ним тиопентала или гексенала. Такой комбинированный наркоз, по его наблюдениям, может проводиться длительное время и редко сопровождается осложнениями.

Гексеналовый или пентоталнатриевый наркоз в первые сутки после тяжелого радиационного комбинированного поражения протекает так же, как и при чистой



лучевой болезни. Применение гексенала в период разгара острой лучевой болезни III степени вызывает очень глубокий и продолжительный наркоз, не выходя из которого почти все животные погибают.

Эфирный наркоз не оказывал существенного отрицательного действия на течение и исход лучевой болезни у морских свинок и собак, оперированных в первые сутки после радиационного комбинированного поражения. Эфирный и морфинно-эфирный наркоз, применяемый в скрытый период и особенно в разгар острой лучевой болезни, отягощает течение радиационных комбинированных поражений (Г. М. Горбань, 1957).

Гипотермия и сульфат магния не оказывали отрицательного влияния на течение и исход лучевой болезни (Л. Гемпельман и др., 1954).

По данным Я. И. Векслера (1958), гипотермия на фоне эфирного наркоза (опыты на кошках) оказывает отрицательное действие на течение и исход лучевой болезни.

Местное обезболивание новокаином (Г. М. Горбань, 1957; И. Я. Тихонин и др., 1957; П. В. Васильев, П. П. Саксонов, 1958) не вызывает каких-либо существенных осложнений у облученных животных. Правда, в период разгара лучевой болезни обычные дозы новокаина не вызывали полной анестезии и приходилось увеличивать количество препарата на 25—40% по сравнению с его количеством у необлученных животных.

Спинальная анестезия и ректальный наркоз, по видимому, не найдут применения при комбинированных радиационных поражениях, так как первая вызывает значительное падение артериального давления, а второй может осложнить течение патологического процесса, развивающегося в кишечнике при лучевой болезни.

Г. М. Горбань (1957), Г. Т. Черненко (1957, 1964), В. А. Козлов (1965), В. А. Козлов и др. (1968), П. П. Саксонов (1968), З. Ф. Лоскутова, П. П. Саксонов (1973) и др. в опытах на различных видах животных установили, что амиотиолы значительно усиливают наркотический эффект хлоралгидрата, уретана, закиси азота и особенно гексенала и других производных барбитуровой кислоты (табл. 52—54).

В опытах на облученных мышах получена такая же закономерность, как и на необлученных (З. Ф. Лоскутова, П. П. Саксонов, 1973).



Таблица 52

Влияние внутрибрюшинного введения радиопротекторов на наркотический эффект гексенала у облученных животных  
(П. П. Саксонов и В. А. Козлов, 1968)

Препараты и их дозы	Число мышей	Средняя продолжительность бокового положения в минутах ( $M \pm m$ )	Увеличение продолжительности наркоза по сравнению с контролем	P
Гексенал 100 мг/кг (контроль)	40	$132,8 \pm 18,7$	—	—
$\beta$ -Меркаптопропиламин 100 мг/кг + гексенал 100 мг/кг	20	$304,0 \pm 29$	В 2,3 раза	0,001
Цистаминна хлоргидрат 100 мг/кг + гексенал 100 мг/кг	40	$307,7 \pm 54,7$	В 2,4 »	0,01
Цистаминна бромгидрат 100 мг/кг + гексенал 100 мг/кг	40	$396,6 \pm 32$	В 3 »	0,001

Примечание. Дозы протекторов указаны из расчета на основание. Это относится и к опытам, приведенным в табл. 55, 56.

Таблица 53

Влияние внутрибрюшинного введения цистамина гидробромида на наркотический эффект гексенала у облученных животных  
(П. П. Саксонов, В. А. Козлов, 1968)

Препараты и их дозы	Число мышей	Средняя продолжительность бокового положения в минутах ( $M \pm m$ )	Увеличение продолжительности наркоза по сравнению с контролем	P
Гексенал 50 мг/кг (контроль)	40	$18,0 \pm 0,7^*$	—	—
Цистамина гидробромид 100 мг/кг + гексенал 50 мг/кг	40	$40,1 \pm 10,2$	В 2,2 раза	0,05
Гексенал 30 мг/кг (контроль)	40	$1,3 \pm 0,3^{**}$	—	—
Цистамина гидробромид 100 мг/кг + гексенал 30 мг/кг	40	$33,4 \pm 4,2^{***}$	Более чем в 25 раз	0,001

\* Нет наркоза у 12 мышей.

\*\* Наркоз отсутствует у 34 мышей.

\*\*\* Наркоза нет у 5 мышей.



Таблица 54

Влияние внутрибрюшинного введения радиопротекторов на наркотический эффект хлоралгидрата у облученных животных  
(П. П. Саксонов и В. А. Козлов, 1968)

Препараты и их дозы	Число мышей	Средняя продолжительность бокового положения в минутах ( $M \pm m$ )	Увеличение продолжительности наркоза по сравнению с контролем	P
Хлоралгидрат 350 мг/кг (контроль)	40	$80,1 \pm 10,8$	—	—
β-Меркаптопропиламин 100 мг/кг				
Хлоралгидрат 350 мг/кг	20	$114,0 \pm 11,2$	В 1,4 раза	0,05
Цистамина гидробромид 100 мг/кг + Хлоралгидрат 350 мг/кг	20	107,2	В 1,3 »	0,05

Эти данные, на наш взгляд, представляют определенный интерес для хирургии и указывают на возможность значительного снижения дозы наркотиков, что при сохранении наркоза достаточной глубины и продолжительности уменьшит вероятность возникновения опасных побочных влияний наркотических веществ. Кроме того, следует иметь в виду, что аминотиолы снижают проницаемость сосудов, уменьшают время свертывания крови и могут оказать благоприятное влияние на течение и исход острой лучевой болезни. Все это дает основание полагать, что применение радиопротекторов аминотиолового ряда вместе с препаратами барбитуровой кислоты для наркоза при радиационных комбинированных поражениях является целесообразным.

На основании имеющихся собственных и литературных данных можно сделать следующее заключение. Реакция облученного организма на наркотики находится в определенной зависимости от степени тяжести лучевой болезни, периода ее развития, функционального состояния организма и химической природы наркотика.

Эксперименты свидетельствуют о том, что применение барбитуратов в начальный и скрытый периоды острой лучевой болезни должно проводиться с осторожностью, а в период разгара оно противопоказано. Эфирный нар-



коз допустимо использовать в начальный и скрытый периоды острого лучевого поражения, но наркотика, как правило, для получения глубокого наркоза необходимо меньше, чем для необлученных животных. Применение эфира для наркоза в период разгара заболевания следует считать противопоказанным. Закись азота может быть использована во все периоды лучевой болезни.

Местная анестезия не имеет противопоказаний в начальный и скрытый периоды заболевания; с некоторой осторожностью она может применяться и в период разгара лучевой болезни. Целесообразно использование радиопротекторов амнотиолового ряда вместе с препаратами барбитуровой кислоты для наркоза при радиационных комбинированных поражениях.

### **Анальгезирующие и жаропонижающие вещества**

В комплексе симптоматических средств терапии лучевой болезни определенное место занимают анальгетики и антипиретики (морфин, промедол, кодеин, амидопирин, анальгин и др.). Назначение анальгетиков обычно облегчает общее состояние больного. Так, например, Л. Гемпельман с соавторами (1954) применяли кодеин и морфин для уменьшения болей в области кистей рук у больных, пораженных ионизирующими излучениями при аварии уранового реактора. Между тем, по данным ряда авторов (В. Б. Розен, А. А. Рогов, 1959), чувствительность к указанным веществам при радиационных поражениях, особенно в разгаре заболевания средней и тяжелой степени, повышается. Так, например, по наблюдениям Г. М. Горбаня (1957), морфин в период разгара острой лучевой болезни вызывает более глубокий и более продолжительный сон, чем у необлученных животных. Автор рекомендует в этот период болезни уменьшать дозу препарата на  $\frac{1}{4}$  и даже на  $\frac{1}{2}$  обычно применяемой в медицинской практике. По-видимому, это относится в такой же мере и к другим препаратам из группы наркотических анальгетиков.

По отношению к анальгезирующим и жаропонижающим средствам, производным анилина (фенацетин), пиразолон (антипирин, анальгин, амидопирин) и салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия) также наблюдается повышение чувствительности облученного организма (В. Е. Белай и др., 1961).



Так, например, в экспериментах установлено, что токсический эффект от амидопирина и антипирина у облученных животных наступает от значительно меньших доз, чем у здоровых.

Летальная доза антипирина и амидопирина для крыс и мышей в период развития у них острой лучевой болезни уменьшалась в  $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$  раза по сравнению с таковыми для интактных животных. Менялся и характер судорог, появляющихся от больших доз этих препаратов. Судороги в период разгара болезни появлялись значительно позже, протекали вяло, атипично, а нередко и вовсе отсутствовали. При попытке добиться их получения путем дополнительного введения препаратов животные погибали, а судороги так и не развивались.

Кроме того, применение амидопирина, антипирина и салицилата натрия в период острого развития лучевой болезни значительно отягощает ее течение и увеличивает число смертельных исходов. Следует также указать на повышенную опасность развития агранулоцитоза от длительного применения амидопирина при лучевой болезни, тем более что гемопоэз при этом уже угнетен. Поэтому можно согласиться с мнением некоторых авторов о недопустимости при радиационных поражениях применения амидопирина, например, для разведения антибиотиков (Н. А. Куршаков, Н. С. Глазунов, П. М. Киреев, 1960).

Следовательно, при назначении анальгезирующих и жаропонижающих средств необходимо проявлять определенную осторожность в выборе доз препаратов. Целесообразно начинать применение лекарственных веществ с малых доз, чтобы получить желаемый эффект, не утяжеляя течения радиационного поражения.

### Стимуляторы центральной нервной системы

Из этой группы лекарственных веществ наиболее подробно изучен стрихнин. Рядом авторов (Т. Тенчов и др., 1955; С. Н. Александров, К. Ф. Галковская, 1957; М. Ф. Сбитнева, 1960; П. М. Леонов, 1961) было установлено, что применение стрихнина в начальный, скрытый и восстановительный периоды лучевой болезни оказывает благоприятное влияние на течение и исход заболевания, а в период разгара утяжеляет течение радиационного поражения. Однако картина токсического



отравления стрихнином у облученных животных проявляется иначе, чем у здоровых (П. П. Саксонов, П. В. Васильев, 1958). Характер стрихниновых судорог в начальном и скрытом периодах и особенно в период разгара лучевой болезни существенно меняется. Судороги появляются значительно позже и протекают более вяло и длительно. В период разгара заболевания чувствительность к стрихнину может повышаться в 2 раза.

Из изложенного выше можно заключить, что в начальном, скрытом и восстановительном периодах острой лучевой болезни назначение стрихнина возможно в обычных дозах, а в период разгара, если в этом будет необходимость, — в половинной дозе и даже меньше.

Исследованиями, проведенными советскими авторами (В. Д. Рогозкин, М. Ф. Сбитнева, 1960), установлено, что отечественный заменитель стрихнина секуринин также оказывает положительное влияние на течение и исход острой лучевой болезни при его применении в начальный и скрытый периоды заболевания. В разгаре заболевания улучшения от введения препаратов не наблюдается. Использование секуринина в период выздоровления ускоряет репаративные процессы. Однако чувствительность к секуринину после облучения, так же как и к стрихнину, повышается.

Представляют интерес материалы об особенностях действия при радиационных поражениях коразола и камфоры, так как эти препараты находят широкое применение в практике врача. Исследования (В. Б. Исаченко, 1956; П. В. Васильев, П. П. Саксонов, 1958) показывают, что реакция облученного организма на эти вещества, особенно в период разгара лучевой болезни, может изменяться — усиливаться или извращаться: например, коразол вместо возбуждения сердечной деятельности в этих условиях часто вызывает ее угнетение. По данным В. Б. Исаченко (1956), при средней и тяжелой степени лучевой болезни коразол не проявляет возбуждающего действия, а наоборот, усиливает действие наркотиков. Из сказанного следует, что применение этих аналептиков в разгар болезни должно проводиться с учетом общего состояния организма и сердечно-сосудистой системы. Препараты назначаются в минимальных терапевтических дозах по строгим показаниям.

При поражениях ионизирующими излучениями изменяется реакция организма и на стимуляторы дыхания



(лобелин, цититон, коразол и др.). Как показали экспериментальные исследования (П. В. Васильев, П. П. Саксонов, 1958; С. Б. Данияров, 1970), в начальном и скрытом периодах острого радиационного поражения лобелин, цититон и отчасти коразол, применяемые в терапевтических дозах, более резко возбуждают дыхание. При этом степень повышения чувствительности зависит от тяжести радиационного поражения. При лучевой болезни средней и особенно тяжелой степени изменение реактивности организма по отношению к стимуляторам дыхания, как и к другим препаратам, более выражено, чем при легких поражениях. В период разгара лучевой болезни возбуждающий эффект дыхательных analeптиков почти не проявляется. Более того, как показано в эксперименте, в этот период лобелин и цититон в большинстве случаев угнетают дыхание и нарушают его ритм, а в отдельных случаях наступает паралич дыхания (П. В. Васильев, П. П. Саксонов, 1958). Аналогичные данные получены И. В. Бондаренко (1960) в отношении коразола. Им установлено, что введение этого препарата при лучевой болезни в большинстве случаев сопровождается не повышением газообмена, а его снижением. Этот эффект особенно часто наблюдается в период разгара заболевания.

Имеющиеся в литературе материалы дают основание заключить, что применение стимуляторов дыхания — цититона и лобелина — при лучевой болезни должно проводиться с осторожностью в период разгара заболевания средней и тяжелой степени. При этом обычно используемые дозы препаратов должны быть уменьшены в 1½—2 раза. Что же касается коразола, то вряд ли можно рекомендовать его для стимуляции дыхания при лучевой болезни, особенно в период ее разгара.

### **Сердечно-сосудистые средства**

Как известно, ионизирующие излучения вызывают ряд изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти изменения могут развиваться уже вскоре после облучения и носят фазовый характер в зависимости от периода развития лучевой болезни. Глубина нарушений зависит от тяжести радиационного поражения.

Для нормализации деятельности сердечно-сосудистой системы у пораженных ионизирующей радиацией тре-



буется применение различных сердечно-сосудистых средств. Большая необходимость в таких средствах возникает в случаях радиационно-комбинированных поражений, а также при наличии у пораженных сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В. В. Закусов (1924) в лаборатории Н. П. Кравкова первым доказал изменение реактивности сосудов облученного организма по отношению к сосудосуживающим и сосудорасширяющим препаратам. К настоящему времени имеется литература об особенностях действия ряда препаратов (адреналин, норадреналин, мезатон, ацетилхолин, карбахоллин, атропин, нитроглицерин, гистамин, питуитрин, никотин, папаверин, сердечные гликозиды и др.) при радиационных поражениях и, в частности, на сердечно-сосудистую систему и гладкую мускулатуру кишечника.

Эти экспериментальные исследования и некоторые клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при ионизирующих поражениях реакция сердечно-сосудистой системы на воздействие химических веществ нередко протекает иначе, чем у здорового, необлученного организма. Так, например, многие авторы наблюдали снижение сосудосуживающего эффекта адреналина, питуитрина и других веществ в начальный и скрытый периоды лучевой болезни и повышение его в разгар заболевания.

При введении адреналина, например, отмечается более высокое повышение артериального давления, причем прессорная фаза резко укорачивается, а депрессорная отсутствует или выражена незначительно (Д. Н. Лазарева, 1956, 1959; С. П. Гроздов, Б. Б. Мороз, 1959). Иногда же начальное повышение давления, наблюдаемое от адреналина, быстро сменяется резким и продолжительным падением, которое нередко заканчивается остановкой сердечной деятельности даже тогда, когда вводимая доза препарата в 50—100 раз меньше смертельной для необлученного организма (П. В. Васильев, П. П. Саксонов, 1958; В. Е. Белай и др., 1961). Нередко имеет место извращенная реакция сердечно-сосудистой системы на адреналин, атропин, гистамин и другие медиаторы (А. А. Никулин, 1966; А. В. Лазовская, 1958; С. Б. Данияров, 1970). Чувствительность животных к токсическим дозам симпатомиметических аминов в период разгара лучевой болезни значительно повышается



(Н. К. Хитров и др., 1966; П. П. Саксонов, 1971; З. Ф. Лоскутова, П. П. Саксонов, 1973).

Следует отметить, что токсические и смертельные дозы адреналина вызывали менее выраженный отек легких у облученных животных. Как известно, зрачок изолированного глаза лягушки под влиянием адреналина расширяется. Это действие адреналина в первые сутки после облучения усиливается, а в разгар болезни, как правило, оно либо отсутствует, либо извращается, т. е. адреналин вместо расширения зрачка вызывает его сужение (миоз). Свойственный многим аминам феномен тахифилаксии у облученных животных или резко ослабевал, или полностью отсутствовал.

Депрессорная реакция у облученных животных на сосудорасширяющие вещества (нитроглицерин, папаверин и др.) изменяется в определенном соответствии с фазными изменениями реакции на сосудосуживающие препараты. В экспериментах С. П. Гроздова и Б. Б. Мороза (1959) наблюдалось отсутствие или резкое ослабление депрессорной реакции на нитроглицерин в период выраженных клинических проявлений лучевой болезни. Иногда отмечается извращенная реакция на нитроглицерин — вместо понижения артериального давления наблюдается его повышение.

В период выздоровления происходит постепенная нормализация реакции организма на сосудосуживающие и сосудорасширяющие вещества.

В экспериментах Н. А. Реут (1958) было показано, что при острой лучевой болезни чувствительность облученных мышей (700 Р) к сердечным гликозидам значительно повышается (табл. 55 и 56).

Таблица 55

Чувствительность облученных (700 Р) белых мышей к строфантину, введенному внутрибрюшинно

Доза, мг/кг	До облучения	День после облучения			
		3-й	6-й	9-й	12-й
Доза минимально токсическая	1	0,5	0,5	0,5	0,5
ЛД <sub>50</sub>	3	2,5	2,52	2,45	2,5
ЛД <sub>100</sub>	6	4	4	4	4



Таблица 56

Чувствительность облученных (700 Р) мышей к кендозиду, введенному внутрибрюшинно

Доза, мг/кг	До облучения	День после облучения			
		3-й	6-й	9-й	12-й
Доза минимально токсическая	50	30	30	30	30
ЛД <sub>50</sub>	77,5	60	55	48	48
ЛД <sub>100</sub>	100	80	70	70	70

Автором отмечены особенности в развитии клинической картины отравления. После облучения токсические и смертельные дозы строфантина не вызывали, как обычно, судорог, а отмечались только лишь мелкие фибриллярные подергивания, преобладало состояние общего угнетения, в котором животные и погибали.

По данным Г. С. Короза (1957), в остром периоде лучевой болезни (через 2 нед после облучения кошек в дозах 300 и 600 Р) отмечалось повышение чувствительности сердца к сердечным гликозидам (препараты строфанта, наперстянки, ландыша, чернопорки). Так, например, в период выраженных клинических проявлений заболевания для остановки сердца облученного животного требуется на 26—38% меньше гликозидов, чем для получения такого же эффекта у необлученного животного. По мере выздоровления происходило восстановление чувствительности животных до исходного уровня. Автор связывает повышение чувствительности с явлениями миокардита, установленными по электрокардиограмме и гистологически. Восстановление измененной чувствительности происходит раньше, чем ликвидируются патологические признаки, обнаруженные в сердечной мышце. При легкой степени лучевой болезни (150 Р) изменений в чувствительности сердечно-сосудистой системы к сердечным гликозидам не наблюдалось.

С. И. Ляликов (1959) в опытах на собаках через 30 мин после облучения (600 Р) установил укорочение зубца Р, повышение интервала Р—Q, удлинение комплекса QRS, значительное удлинение интервалов Р—Т и RR. Внутривенозное введение строфантина (0,025 мкг/кг) на этом фоне усиливало указанные изменения. Такая же



реакция на строфантин наблюдалась и через неделю. Через 3—4 нед электрокардиограмма была нормальной. Действие строфантина в этот период приближалось к действию на необлученных животных.

При действии радиации в дозе 300 Р изменения на электрокардиограмме носили менее выраженный характер. По данным Б. Б. Мороза и С. П. Гроздова (1961), в течение острого лучевого заболевания (кролики), вызванного  $^{210}\text{Po}$  и рентгеновыми лучами, последовательно наблюдаются периоды повышенной и пониженной чувствительности сердца к строфантину.

Очень интересные данные об изменении реактивности облученного организма к сердечным гликозидам получены А. В. Лазовской (1960, 1960а, 1965) в опытах на мышах, кроликах и лягушках. В первые сутки после облучения в дозе 800 Р реактивность мышей в отношении строфантина заметно уменьшалась. При этом смертность облученных мышей по сравнению с контролем понижалась на 10—50%, а сроки гибели удлинялись на 1—2 ч. На 15-е сутки реактивность становилась равной реактивности необлученных животных, а в период выздоровления (21 сут) даже увеличивалась.

Так, например,  $\text{LD}_{50}$  строфантина для необлученных мышей равна 5,4—6 мкг/г, а для облученных животных на 1—4-е сутки — 7,4—8,1 мкг/г (на 20—55%), на 21-е сутки со дня облучения  $\text{LD}_{50}$  строфантина, напротив, снизилась на 30% по сравнению с контролем. Таким образом, из приведенных данных отчетливо видна фазность в реактивности облученного организма в отношении сердечных гликозидов.

А. В. Лазовская связывает изменение реактивности организма с действием строфантина на центральную нервную систему, так как изолированные сердца облученных и необлученных мышей реагировали на строфантин одинаково.

Такого же рода данные были получены этим автором и в опытах на кошках (1965).

В опытах на изолированном *in situ* сердце лягушек, подвергшихся облучению (5000 Р), обнаружено повышение чувствительности к строфантину, которое наблюдалось через сутки после облучения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (6 нед). Повышение чувствительности не обнаруживалось на изолированном по Штраубе сердце и на изолированном сердце *in situ*



облученных лягушек с разрушенной центральной нервной системой (А. В. Лазовская, 1960).

Ряд авторов отмечают изменение чувствительности гладкой мускулатуры тонкого кишечника облученного организма к ацетилхолину, гистамину, адреналину и другим веществам. Как правило, авторы отмечают повышение чувствительности гладкой мускулатуры кишечника и других органов, особенно при больших дозах облучения (Д. И. Зелякова, 1960; Г. В. Капитонова, 1968; Э. О. Кеель, 1967).

**Диуретики.** Действие различных диуретиков на облученных животных неодинаково. Так, например, от темисала (диуретин) был более сильный мочегонный эффект. Меркузал при спонтанном диурезе оказывал менее выраженное диуретическое действие, а при водной нагрузке или не давал эффекта, или же его действие извращалось, т. е. он тормозил образование мочи.

**Антигеморрагические средства.** Одним из ведущих признаков лучевой болезни является геморрагический синдром, который, по мнению ряда авторов (Н. А. Краевский, 1957; Л. Ф. Семенов, 1958; П. Д. Горизонтов, 1960; А. К. Гуськова, Г. Д. Байсаполов, 1971), в значительной мере определяет исход заболевания. Поэтому понятен интерес исследователей к вопросу о действии антигеморрагических препаратов у облученных животных.

П. П. Саксоновым и его сотрудниками (П. В. Васильев, П. П. Саксонов, 1958; В. Е. Белай и др., 1961, и др.) было изучено влияние большого количества антигеморрагических средств (кунжутное масло, настой двудомной крапивы, настой водяного перца, симпатомиметин, спермин, аскорбиновая кислота с глюкозой, гипосульфит натрия и др.) при острых радиационных поражениях.

Все эти средства, будучи эффективными при тех или иных заболеваниях, не оказывали антигеморрагического действия при тяжелых радиационных поражениях и не влияли положительно ни на один из показателей геморрагического синдрома (скорость свертывания, время протромбина, проницаемость сосудов, количество тромбоцитов, ретракция кровяного сгустка и др.). Более того, например, кунжутное масло не только не стимулировало тромбопоэз, но в ряде случаев даже угнетало его.

Отрицательно сказывалось на течении заболевания и применение некоторых других препаратов (спермин и др.), особенно в период разгара болезни.



**Радиопротекторы.** В экспериментах было установлено, что чувствительность облученных животных к радиопротекторам увеличивается.

Maisin с соавторами (1964) нашли, что ЛД<sub>50</sub> цистаминна при введении внутрь у облученных крыс равна 740 мг/кг, а у необлученных — 1250 мг/кг. С. П. Ярмоненко (1969) продемонстрировал увеличение чувствительности к АЭТ облученных крыс. Летальная доза его при введении в прямую кишку для интактных животных составляла 1000 мг/кг, а у облученных колебалась от 300 до 150 мг/кг, что зависело от дозы облучения.

Чувствительность облученных животных увеличивается и к мексамину (П. Г. Жеребченко, 1971).

**Стимуляторы кроветворения.** В лечении лучевой болезни нормализации кроветворения уделяется особое внимание, поскольку угнетение гемопоэза является одним из ранних и ведущих симптомов заболевания. Этим главным образом и следует объяснить тот факт, что из всех лекарственных веществ, используемых в терапии лучевой болезни, наиболее подробно изучены стимуляторы гемопоэза.

В данной монографии невозможно коснуться всех исследований, посвященных этому вопросу. Поэтому мы приводим лишь некоторые работы, иллюстрирующие установленные закономерности в реакции кроветворных органов на различные стимуляторы при лучевой болезни.

Изучению подвергались пентоксил, нукленат натрия, тезан-25, антианемин, витамины В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевая кислота и др. (Ю. Г. Григорьев, 1956; П. В. Васильев, П. П. Саксонов, 1958; Г. Д. Бердышев, 1961).

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения показывают, что реакция кроветворных органов на гемостимулирующие вещества и эффективность гемостимуляции зависят от тяжести и периода развития лучевой болезни. Экспериментами на различных видах животных убедительно показано, что при тяжелой степени заболевания ни один из указанных препаратов, применяемых в начальный период разгара лучевой болезни, не предотвращает развития лейкопении. Более того, в период разгара стимуляторы лейкопоэза (пентоксил, нукленат натрия, тезан-25) вызывают сравнительно быстро истощение костного мозга и утяжеляют течение заболевания.



С результатами экспериментальных исследований согласуются и данные клинических наблюдений. Так, например, Ю. Г. Григорьев (1956) не отмечал стимулирующего действия от применения тезана-25 у больных раком на фоне лейкопении, вызванной лучевой терапией. М. П. Домшлак и Л. Б. Кознова (1959) наблюдали нестойкий стимулирующий эффект пентоксила при лучевой лейкопении. К этому следует добавить, что местное облучение при рентгено-радиотерапии не приводит к истощению костного мозга, как это имеет место при тяжелых радиационных поражениях, вызванных общим воздействием ионизирующих излучений. Однако и при лейкопении, наблюдаемой при лучевой терапии, стимуляторы лейкопоза часто не оказывают положительного действия.

Аналогичная реакция кроветворных органов при острой лучевой болезни наблюдается и по отношению к стимуляторам эритропоза — витаминам  $B_{12}$ ,  $B_6$  и др. (В. Д. Рогозкин, М. Ф. Сбитнева, 1960; Г. Д. Бердышев, 1961).

В период выздоровления, когда отмечаются признаки восстановления гемопоэза, стимуляторы, как правило, вызывают улучшение состава крови.

Как показывают экспериментальные исследования, при лучевой болезни средней степени применение стимуляторов в начальном периоде иногда приводит к более быстрому развитию лейкопении и тромбопении. В период разгара болезни терапевтические дозы стимуляторов также часто не оказывают благоприятного влияния на кроветворение, а повышение доз препаратов ухудшает течение заболевания. Поэтому при средней степени лучевой болезни стимуляция гемопоэза в период разгара должна проводиться только при условии, если по отношению к препарату проявляется положительная ответная реакция органов кроветворения. В период выздоровления все стимуляторы оказывают благоприятное действие. Применение пентоксила, тезана-25 и других препаратов приводит к увеличению клеточных элементов костного мозга, нарастанию числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов в периферической крови (В. Б. Фарбер, 1957).

Таким образом, применение лекарственных веществ для стимуляции гемопоэза должно проводиться с учетом тяжести и периода лучевой болезни, а также с учетом функциональной возможности системы крови, особенно костного мозга.



## Химиотерапевтические препараты

Установлено, что инфекции при лучевой болезни принадлежит важная роль в развитии радиационного поражения. Она не только отягощает течение основного патологического процесса, но в ряде случаев является и причиной смертельных исходов. Поэтому в терапии лучевой болезни большое внимание уделено химиотерапевтическим препаратам. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что в эксперименте и в клинике применение антибиотиков, особенно с широким спектром действия, всегда оказывало благоприятный терапевтический эффект (П. Д. Горизонтов, 1960). Однако, проводя работы с целью изучения терапевтической ценности антибиотиков при лучевой болезни, авторы в ряде случаев отмечали и побочные или неадекватные эффекты.

Так, например, Н. В. Раева с соавторами (1959) показали, что у облученных собак при применении хлортетрациклина наблюдается снижение прочности капилляров и на месте инъекции могут появляться тромбофлебиты. Этими же авторами отмечено при парентеральном введении хлортетрациклина, стрептомицина и колимицина четко выраженное усиление геморрагического синдрома. Стрептомицин и хлортетрациклин, а также эти препараты в комбинации с бензилпенициллином при длительном применении у облученных животных вызывают, как правило, угнетение эритропоэза.

В период восстановления регенерация лейкобластического и эритробластического ростков костного мозга у леченных антибиотиками животных происходит более медленно. Отрицательное действие стрептомицина, хлортетрациклина и некоторых других антибиотиков на кроветворение требует при проведении терапии этими препаратами контроля за состоянием периферической крови, а в отдельных случаях и исследования пунктатов костного мозга.

Эффективными средствами для предупреждения различного рода инфекционных осложнений (пневмония, ангина и др.), а также желудочно-кишечных расстройств при лучевой болезни являются сульфаниламидные препараты (порсульфазол, фталазол и др.). Однако в экспериментах ряда авторов при применении сульфаниламидов после облучения на фоне общего их благоприятного действия отмечалась тенденция к усилению анемии. В пе-



риюде восстановления наблюдалось отставание в регенерации эритробластического и лейкобластического ростков костного мозга. Поэтому при проведении сульфаниламидотерапии, как и при назначении антибиотиков, необходим контроль за состоянием кроветворения.

Кроме того, следует иметь в виду и возможные осложнения, встречающиеся при длительном применении сульфаниламидов в обычной клинической практике (отложения кристаллов и аморфных конкрементов ацетилированных сульфаниламидов в мочевыводящих путях).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в ряде случаев у облученных животных при применении химиотерапевтических препаратов могут наблюдаться побочные явления, связанные с изменениями реактивности организма. Все это требует от врачей проведения тщательного контроля за состоянием периферической крови и кроветворных органов, геморрагическим диатезом, состоянием органов пищеварения и другими показателями реактивности организма.

С целью уменьшения неблагоприятных осложнений и повышения эффективности рекомендуется циклическое применение антибиотиков со сменой одного другим, одновременным назначением витаминов, антигеморрагических средств, иногда следует назначать антигистаминные препараты.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что ионизирующая радиация вызывает отчетливо выраженное изменение реактивности организма к лекарственным веществам, причем характер этих изменений и их выраженность находятся в определенной зависимости от степени тяжести радиационного поражения, периода развития лучевой болезни, от особенностей фармакодинамики химического препарата и его дозы, пути введения, вида животных и др. Следует подчеркнуть, что эти особенности реактивности организма носят не только количественный, но нередко и качественный характер.

Материалы этой главы лишний раз подчеркивают справедливость утверждения И. П. Павлова и Н. П. Кравкова о том, что лекарственные (химические) вещества являются тончайшими анализаторами функций организма как в норме, так и при патологии.

В настоящее время недостаточность имеющихся экспериментальных данных, а также ограниченный объем монографии не позволяют однозначно судить о механиз-



ме особенностей фармакодинамики тех или других лекарственных препаратов при радиационных поражениях. Однако ясно, что лучевая болезнь — это генерализованный патологический процесс, при котором страдают адаптационные механизмы организма, проницаемость клеточных мембран, детоксикационная функция печени и т. д.

В практическом аспекте важно подчеркнуть, что приведенные в настоящей главе факты следует учитывать при разработке схемы комплексной терапии лучевой болезни. На наш взгляд, без предварительных экспериментальных исследований не следовало бы назначать те или другие лекарства больным при лучевой болезни, так как сведения, полученные в эксперименте на здоровом животном, и данные, полученные в клинике на людях, при нелучевой патологии совершенно недостаточны.



## ГЛАВА VII

### ТЕРАПИЯ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Как известно, фармакохимическая, биологическая и локальная защита (частичное экранирование отдельных радиочувствительных органов) могут в значительной степени ослабить поражающий эффект радиации, облегчить тяжесть лучевой болезни, спасти от смертельного исхода. Однако ни один из этих видов защиты не предотвращает развитие самого патологического процесса. Поэтому все пострадавшие (применялась защита или не применялась) будут нуждаться в лечении. Правда, эффективность этой терапии у защищенных будет значительно сильнее, чем у незащищенных.

Для лечения лучевой болезни не существует, да и вряд ли когда-либо будет найдено какое-нибудь одно специфическое средство, при ней применяется комплексная терапия (П. Д. Горизонтов, 1960; А. И. Бурназян, 1968; А. Г. Гуськова, Г. Д. Байсаголов, 1971, и др.). Существуют сложные и упрощенные схемы комплексной терапии лучевой болезни. Упрощенные схемы предназначены для терапии в условиях массового поступления больных.

Принципы, заложенные в ту или другую схему комплексной терапии типичной формы острой лучевой болезни, определяются современным представлением об основных патогенетических механизмах ее развития и значимости отдельных синдромов в клинической картине и исходах заболевания.

В этой связи лечебные мероприятия должны быть направлены в первую очередь на:

- оказание помощи при первичной реакции;
- замещение и восстановление нарушенной деятельности кроветворных органов;
- предупреждение и борьбу с инфекционными осложнениями;
- профилактику и лечение геморрагического синдрома (А. К. Гуськова, Г. Д. Байсаголов, 1971).



Кроме этих патогенетических средств, в схеме комплексной терапии должны предусматриваться и использоваться и симптоматические средства, направленные на поддержание и улучшение деятельности всех органов и систем, безусловно страдающих в той или иной степени при острой форме лучевой болезни.

В связи с неуклонным прогрессом фармакотерапии и разработкой новых трансфузионных, антибактериальных и других средств и методов их применения мы сочли целесообразным в этой главе не приводить конкретные рекомендации и инструкции по лечению, а изложить лишь в общих чертах основные принципы терапии острой лучевой болезни. Конкретные препараты, рецептуры и инструкции по их применению очень быстро могут утратить свою практическую значимость, а общие принципы вряд ли могут существенно измениться в ближайшие 5—6 лет.

Оказание помощи при первичной реакции сводится к применению средств, уменьшающих выраженность диспепсического синдрома и дающих детоксикацию. Показан прием антигистаминных средств (типа димедрола, пипольфена) и препаратов группы атропина. Показано раннее применение комплекса витаминов. В настоящее время пока нет эффективных средств, которые бы приостанавливали деструкцию кроветворной ткани или же способствовали более быстрому развитию репаративных процессов в последней.

Что касается трансплантации аутологичного или же аллогенного костного мозга, применения препаратов ДНК и РНК, переливания форменных элементов периферической крови, то пока нет однозначного решения о целесообразности использования этих средств в схеме комплексной терапии лучевой болезни.

Как известно, инфекционные осложнения весьма существенно отягощают течение лучевой болезни и являются одной из основных причин смертельных исходов. Эффективными средствами в борьбе с инфекционными осложнениями являются антибиотики с широким спектром действия, применяемые в больших дозах. Эффективность антибиотиков при лучевой болезни убедительно подтвердилась в многочисленных экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях (Л. Гемпельман и др., 1954; Е. А. Абатурова, 1957; П. Д. Горизонтов, 1960; А. А. Багдасаров и др., 1961; А. И. Бурназян, 1964).



Целесообразно для подавления еще не активной эндогенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта назначать сульфаниламидные препараты, не обладающие общерезорбтивным действием, типа фталазола. Пока нет однозначного решения о сроках начала и показаниях к антибактериальной терапии при острой лучевой болезни. Одни авторы рекомендуют назначать антибиотики как можно раньше (А. К. Гуськова, Г. Д. Байсаголов, 1971), а другие — после того, как количество лейкоцитов в периферической крови упадет до 1000 и ниже.

Для борьбы с геморрагическим синдромом назначают препараты, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки и влияющие на отдельные фазы процесса свертывания крови. Больным с указанной целью назначают аскорбиновую кислоту, хлорид и глюконат кальция, рутин, цитрин, викасол, препараты серотонина, фибриногена, эпислон-аминокапроновую кислоту. По наблюдениям клиницистов, из всех указанных выше препаратов эпислон-аминокапроновая кислота оказалась наиболее эффективной.

Существенное значение в лечении больных имеет организация ухода, режима, полноценного калорийного питания. Пища должна быть богата белками, отличаться рациональным распределением в ней основных ингредиентов и должна быть вкусно приготовлена. Особого внимания у тяжелобольных требуют мероприятия, связанные с соблюдением асептического режима, уходом за кожей и слизистыми оболочками, и обычные гигиенические манипуляции.

Экспериментальные данные, полученные на крупных лабораторных животных (собаках и обезьянах), свидетельствуют о том, что даже очень простая схема комплексной терапии, состоящая из набора антибиотиков и комплекса витаминов, при надлежащем уходе и хорошем питании дает достаточно высокий терапевтический эффект. Выживаемость среди леченых животных на 40—55% выше, чем среди контрольных, облученных при дозах, вызывающих смертность в 75—90% случаев.

Само собой разумеется, что выбор той или другой схемы комплексной терапии, тот или другой объем лечебной помощи в полевых (боевых) условиях во многом будут зависеть от конкретно сложившейся обстановки. Немалая роль принадлежит доврачебной медицинской помощи, само- и взаимопомощи.

В предлага  
данные литера  
ваний по двум  
кологии: влия  
на реактивност  
ионизирующей  
карств на облу

Первый ра  
на искусствен  
ся довольно ш  
жалению, нель  
разделу. Фарм  
внимания иссл  
ций облученно

В этой кн  
фармакологии  
ставили перед  
милась рассмо  
росы, которые  
проблеме изы  
при лучевой  
радиации. Эт  
альной пробл  
чины и, в част

Мы стара  
фактические  
избежать и н  
или иных пол  
сти является  
ний в области  
логии.

Естественн  
других исслед  
жется, может  
привлечь вни  
ной фармако



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В предлагаемой читателю монографии представлены данные литературы и результаты собственных исследований по двум основным разделам радиационной фармакологии: влияние лекарственных (химических) веществ на реактивность организма по отношению к воздействию ионизирующей радиации и особенности действия лекарств на облученный организм.

Первый раздел, т. е. влияние химических веществ на искусственную радиорезистентность, разрабатывается довольно широко во многих странах мира, чего, к сожалению, нельзя сказать об исследованиях по второму разделу. Фармакологи до сих пор не уделяют должного внимания исследованиям, посвященным изучению реакций облученного организма на лекарственные вещества.

В этой книге далеко не все вопросы радиационной фармакологии нашли свое отражение. Да авторы и не ставили перед собой такой задачи. Мы в основном стремились рассмотреть только главные, на наш взгляд, вопросы, которые имеют непосредственное отношение к проблеме изыскания противолучевых средств и только при лучевой болезни, вызванной внешним воздействием радиации. Эта проблема была и сейчас остается актуальной проблемой радиобиологии и радиационной медицины и, в частности, радиационной фармакологии.

Мы старались объективно рассмотреть имеющиеся фактические данные, однако нам, очевидно, не удалось избежать и некоторой субъективности в трактовке тех или иных положений. Основанием для этой субъективности является наш многолетний личный опыт исследований в области радиобиологии и радиационной фармакологии.

Естественно, наш опыт может отличаться от опыта других исследователей. Это обстоятельство, как нам кажется, может вызвать полезную дискуссию, а главное привлечь внимание специалистов к вопросам радиационной фармакологии.



## Приложение 1

### КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Клиника острой лучевой болезни у крупных лабораторных животных (собаки, обезьяны, свиньи и др.) достаточно полно описана многими авторами. У этих животных все синдромы лучевой болезни достаточно хорошо выражены и не составляет большого труда дать им качественную и количественную характеристику. Что касается клинической картины острой лучевой болезни у мелких лабораторных животных, в частности у крыс и мышей, то она в литературе не нашла должного отражения. Экспериментаторы, как правило, мало обращают внимания на клинику лучевой болезни у грызунов, в лучшем случае фиксируют падение массы, редко — количественный состав форменных элементов периферической крови. А между тем и у грызунов симптоматика лучевой болезни поддается количественной и качественной оценке.

Ввиду того что мыши и крысы при экспериментальной терапии и профилактике радиационных поражений занимают большой удельный вес, мы решили несколько подробнее остановиться на характеристике лучевой болезни у крыс. Прежде чем описывать картину лучевой болезни, следует коротко остановиться на некоторых общих вопросах.

Приведенные ниже фактические данные получены сотрудниками П. П. Саксонова.

Крысы и мыши облучались на трехтрубной рентгеновской установке «Стабилизолт» при следующих условиях: напряжение 160 кВ (максимальное), сила тока 5 мА, фильтр 2,5 мм Al, слой поглощающего ослабления 0,4 мм Cu, расстояние от анода рентгеновской трубки до ионизационной камеры дозиметра Гри 60 см; мощность дозы в воздухе 35 Р/мин.

Характер и степень поражающего действия рентгеновых и гамма-лучей при общем облучении находятся в зависимости от дозы облучения, мощности ее, времени облучения (экспозиции), вида животного, физиологического состояния организма и др. Чем больше доза облучения, тем сильнее выражен поражающий эффект. Что касается средней продолжительности их жизни, то и она, конеч-

на, в результате  
для ее скелета  
В опытах  
ности от воздействия  
ворочивые да  
мышцы и крыс  
тоячивыми к

Смертность

Пол

Самцы  
Самки

Смертность

Доза облуче- ния, Р	Пол
650	Самцы Самки
700	Самцы Самки
750	Самцы Самки
800	Самцы Самки
850	Самцы Самки
900	Самцы Самки

\* Различия

Из табл. 2  
ности у самок  
четко — при доз  
существует. Така  
мышей (табл. 3)  
Степень тя  
зависят и от не



но, в известной мере зависит от дозы облучения. Однако это различие не столь существенно.

В отношении чувствительности животных к радиации в зависимости от возраста и массы тела в литературе имеются весьма противоречивые данные. Что касается пола, то этот вопрос в отношении мышей и крыс можно считать решенным: самки оказались более устойчивыми к радиации, чем самцы (табл. 1, 2).

Таблица 1  
Смертельные исходы у крыс при дозах облучения 700—800 Р

Пол	Число крыс	Процент погибших	$\pm$ в %	Разница в смертельных исходах	T
Самцы	701	77,4	$\pm 1,6$	—	—
Самки	720	61,2	$\pm 1,82$	16,2	6,64

Таблица 2

Смертность крыс при различных дозах облучения

Доза облучения, Р	Пол	Число крыс	Процент погибших	$\pm$ в %	Разница в смертельных исходах	T
650	Самцы	69	49,6	$\pm 6,01$	—	—
	Самки	52	24,2	$\pm 5,9$	25,4	3,03
700	Самцы	85	53,5	$\pm 5,4$	—	—
	Самки	94	28,7	$\pm 4,36$	24,8	3,3
750	Самцы	374	82,4	$\pm 1,9$	—	—
	Самки	432	69,6	$\pm 1,85$	12,8	4,23
800	Самцы	173	90,8	$\pm 2,21$	—	—
	Самки	142	85,3	$\pm 2,91$	5,5	1,19*
850	Самцы	115	96,6	$\pm 1,51$	—	—
	Самки	175	96,0	$\pm 1,52$	0,6	0,27*
900	Самцы	56	48,2	$\pm 1,85$	—	—
	Самки	59	96,2	$\pm 2,23$	1,6	0,6*

\* Различие в смертности у самцов и самок недостоверно.

Из табл. 2 видно, что наиболее четко выражена разница в смертности у самок и самцов при дозах облучения 650—750 Р и менее отчетко — при дозе 800 Р, а при дозах 850—900 Р она практически отсутствует. Такая же закономерность наблюдается и в отношении мышей (табл. 3).

Степень тяжести и исход острой лучевой болезни, по-видимому, зависят и от исходной массы тела крыс (табл. 4, 5).



Таблица 3  
Смертность мышей при различных дозах облучения

Доза облучения, Р	Пол	Число мышей	Процент погибших	$\pm$ в %	Разница в смертельных исходах	T
700	Самцы	106	56,6	$\pm 4,8$	—	—
	Самки	117	34,2	$\pm 4,35$	22,4	3,45
800	Самцы	162	79,6	$\pm 3,15$	—	—
	Самки	151	61,0	$\pm 3,9$	18,6	3,67
900	Самцы	182	91,9	$\pm 2,0$	—	—
	Самки	190	86,9	$\pm 2,4$	5,0	1,5

Таблица 4  
Смертность крыс в зависимости от их исходной массы (при дозе облучения 750 Р)

Средний вес, г	Процент погибших	
	самцов	самок
До 170	92,2	76,6
От 171 до 210	87,1	66,5
» 211 » 250	83,1	61,1
» 251 » 290	64,2	60,3
» 291 и больше	42,3	—

Таблица 5  
Смертность крыс 3—4-месячного возраста (при дозе облучения 750 Р)

Пол	Средний вес, г	Пределы колебаний массы, г	Число крыс	Процент погибших	$\pm$ в %	T
Самцы	216	180—250	221	86,4	$\pm 2,3$	3,95
Самки	167	145—190	215	71,1	$\pm 3,1$	3,95

Чувствительность 5—6-недельных крысят и старых крыс (2—2½ года) к рентгеновым лучам несколько выше, чем у половозрелых молодых (8—10-месячных).

Острые  
При дозе  
форма луче  
облучения, а  
крыс наблюдае  
подвижными  
ют на внешние  
легко выдержив  
отчетливо ослаб  
съедают его зна  
каза от корма да  
правила, не наб  
течение первой п  
студ. у 5—10%  
и очень редко бо  
ная функция поч  
40—60% крыс м  
из носа и глаз;  
зуются плотно с  
у 18—35% к  
лияние в сетчат  
лочки бледнеют.  
новится бледно-  
Все перечис  
только у вносл  
у последних оми

Признаки остр

Крысы	Число крыс
Погибшие	59
Выжившие	20

Гибель кр  
должается до  
наблюдается в  
ни при различ  
дня. Одним и  
болезни у кр  
оно тем силь



## Острая лучевая болезнь у крыс

При дозах облучения 650—900 Р у крыс развивается острая форма лучевой болезни II и III степеней. Начиная со 2-го дня после облучения, а иногда несколько позже у подавляющего большинства крыс наблюдается заметное общее угнетение. Они становятся мало-подвижными (как днем, так и вечером), сонливыми, слабо реагируют на внешние раздражители. Шерсть взъерошена, матовая, ломкая, легко выдергивается, однако облысения не наблюдается. Совершенно отчетливо ослабевает «рефлекс чистоплотности». Корм едят вяло и съедают его значительно меньше, чем необлученные, но полного отказа от корма даже у крыс, находящихся в тяжелом состоянии, как правило, не наблюдается. Воды пьют меньше, чем необлученные. В течение первой недели у 25—60% крыс наблюдается частый и жидкий стул, у 5—10% — понос с примесью крови, который длится 2—4 дня и очень редко более 5 дней, у 30—80% нарушается мочевыделительная функция почек. С конца первой половины (иногда раньше) у 40—60% крыс можно обнаружить серозно-кровянистые выделения из носа и глаз; вокруг глаз и реже вокруг носовых отверстий образуются плотно сидящие корочки темно-коричневого цвета.

У 18—35% крыс отекают морды, у 2—5% наблюдается кровоизлияние в сетчатку глаза. В разгар болезни видимые слизистые оболочки бледнеют. Глазное яблоко вместо вишнево-красного цвета становится бледно-розовым. Глазные щели сужены.

Все перечисленные признаки лучевой болезни наблюдаются не только у впоследствии погибших, но и у выживших крыс, правда, у последних они менее выражены и встречаются реже (табл. 6).

Таблица 6

Признаки острой лучевой болезни у погибших и выживших крыс (при дозе облучения 750 Р)

Крысы	Число крыс	Признаки лучевой болезни								
		поносы	риниты	отек морды	серозно-кровянистые истечения со слизистых оболочек		общее угнетение	взъерошенность шерсти	некротические язвы	
					глаз	носа			на видимых слизистых	на коже
Погибшие	598	48,9	39,4	19,6	53,0	55,2	68,6	74,3	2,6	2,8
Выжившие	208	23,2	40,6	13,8	36,9	40,2	35,4	42,4	0,5	3,2

Гибель крыс начинается с 6—9-го дня после облучения и продолжается до 30—35-го дня. Однако наибольший процент гибели наблюдается в первые две недели. Средняя продолжительность жизни при различных дозах облучения (700—800 Р) равняется 11,9—16,6 дня. Одним из объективных и постоянных признаков острой лучевой болезни у крыс является прогрессивное падение массы тела, причем оно тем сильнее выражено, чем больше доза облучения.



Уже с первых дней после облучения отмечается уменьшение числа лейкоцитов. К 7—10-му дню лейкопения достигает своего максимума. У выживших крыс с 10—15-го дня число лейкоцитов начинает постепенно нарастать и к 30-му дню достигает исходных величин.

У погибших крыс на вскрытии обнаруживается типичная картина поражений, свойственная острой лучевой болезни.

Ниже приводятся данные патологоанатомических вскрытий 117 облученных погибших крыс. У 74,3% крыс были обнаружены кровоизлияния в слизистые оболочки, у 76% — геморрагии с пропитыванием лимфатических узлов, у 84,6% — изменение костного мозга, у 86,3% — атрофия селезенки, у 48,7% — некрозы в селезенке, у 57,2% — жировое перерождение печени, у 17,6% — некроз стенки желудка, у 11,9% — некротические изменения в стенке кишечника, у 23% — отек легких, у 35,8% — воспаление легких, у 86,3% — кровоизлияния в различные органы и ткани.

У крыс, погибших в более поздние сроки, на вскрытии обнаруживаются различные осложнения (гнойничковые очаги в легких, селезенке, печени, некротические язвы мягких тканей и пр.), которые, по-видимому, и являются причиной смерти их в этот период болезни.

При дозах облучения 250—350 Р наблюдается легкая степень лучевой болезни. Начиная с 3—5-го дня после облучения у части крыс (примерно у 40—50%) отмечается общее нерезко выраженное угнетение, понижение пищевой возбудимости, понос. Масса тела крыс почти не падает, но значительно ниже таковой у крыс контрольной биологической группы. Количество лейкоцитов уменьшается на 40—60%, но уже к 15—20-му дню оно почти достигает исходных величин. Смертельных исходов при этих дозах облучения у крыс, как правило, не наблюдается.

Описанная выше клиническая картина лучевой болезни характерна не только для крыс, но и для других грызунов, за исключением морских свинок и кроликов. Во избежание повторений приведенные ниже характеристики моделей острой лучевой болезни у мышей, морских свинок и кроликов даются сокращенно, при этом обращается внимание на те особенности клинической картины, которые наиболее характерны для данного вида животных.

### Острая лучевая болезнь у белых мышей

При облучении рентгеновыми лучами в дозах 500—900 Р развивается острая лучевая болезнь II и III степеней с 45—100% смертельным исходом. При малых дозах облучения (250—300 Р) обнаруживается лучевая болезнь легкой степени. Клиническая картина лучевой болезни у мышей такая же, как и у крыс. Следует только отметить, что у мышей в период разгара болезни значительно чаще, чем у крыс, отмечается резкое вздутие кишечника и желудка.

### Острая лучевая болезнь у морских свинок

При дозах облучения 300—700 Р (рентгеновы лучи) развивается острая лучевая болезнь II и III степеней; у морских свинок на 2—3-й день после облучения отмечается общее угнетение, понижение пищевой возбудимости и жидкий стул. Правда, эти симптомы менее выражены, чем у крыс и мышей. Шерсть сухая, матового цвета и легко выдергивается.



Падение массы тела у молодых растущих морских свинок отмечается только у впоследствии погибших, а у выживших масса почти не уменьшается по сравнению с исходной, но нарастание ее резко задерживается по сравнению с массой необлученных животных из группы биологического контроля.

### Острая лучевая болезнь у кроликов

Следует сразу отметить, что кролики для исследований в области экспериментальной фармакотерапии и профилактики радиационных поражений являются малопригодными. У 35—50% кроликов, облученных при дозе 1000—2000 Р (а иногда и при меньших дозах), в течение первых 10 ч после облучения развивается тяжелое шоковое состояние, которое нередко приводит их к гибели. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Частота шока у кроликов находится в некоторой зависимости не только от дозы облучения, но и от температуры окружающей среды. Шок чаще всего развивается в летние жаркие дни. У морских свинок, мышей, крыс и собак при смертельных дозах облучения (при  $LD_{95}$ — $LD_{100/45}$ ) шока не наблюдается.

Поносы у кроликов бывают значительно реже, чем у крыс. Шерсть сухая, ломкая. К 15—25-му дню после облучения наблюдается частичное (локальное) или полное облысение. В зависимости от дозы облучения отмечаются лейкопения, падение или задержка массы тела.

**Маркировка.** Собак, кроликов, морских свинок маркируют с помощью металлических жетонов, которые прикрепляют к ошейнику (собаки) или закрепляют на ушной раковине.

Следует подчеркнуть, что в большинстве лабораторий крыс и мышей маркируют, смазывая различные участки шерстного покрова красками. Это недопустимо, так как краска с шерсти неизбежно попадает в организм животного (через воду, корм, слизывание и всасывание через кожу). Некоторые краски обладают свойствами sensibilizировать животных к радиации (бриллиантовая зелень, флюоресценин и др.). Все это может отрицательно сказаться на результатах эксперимента. Поэтому крыс и мышей необходимо сначала маркировать по группам, подстригая (или, что несколько хуже, подпаливая) им шерсть на различных участках, а затем маркировать индивидуально каждую крысу, отрезая ей (острыми ножницами) коготь. Это дает возможность проводить клиническое наблюдение за каждой крысой в отдельности. Мышей при массовых опытах метить индивидуально нет смысла.

**Биологический контроль.** В опытах на грызунах биологический контроль абсолютно необходим. К сожалению, некоторые исследователи не придают этому должного значения. Известно, что грызуны подвержены различным инфекционным заболеваниям с высоким процентом смертности. Кроме того, грызуны весьма чувствительны к различного рода нарушениям условий содержания и питания. Биологический же контроль в этом случае будет служить своеобразным индикатором как полноценности взятых в опыт животных, так и полноценности условий содержания и ухода.

Многолетний опыт работы с грызунами подтверждает, что при нормальных условиях содержания, питания и отсутствия инфекции естественный отход среди половозрелых нестарых (8—12-месячного возраста) мышей и крыс не превышает 1—2%.



## Классификация тяжести острой лучевой болезни (применительно к собакам)

По степени тяжести острую лучевую болезнь подразделяют на крайне тяжелую (IV), тяжелую (III), среднюю (II), легкую (I) и лейкопеническую реакцию.

**Крайне тяжелая степень (IV).** Болезнь протекает очень быстро. Возможно развитие шокового состояния или коллапса с нарастающей сердечно-сосудистой недостаточностью. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Лейкопения успевает проявиться в сильной и реже умеренной степени. При гибели животного в шоковом состоянии возможен лейкоцитоз. Всегда наблюдается повышенный цитоллиз при абсолютной или относительной лимфопении. Возможно незначительное уменьшение числа тромбоцитов.

Из клинических симптомов чаще всего наблюдаются рвота, тяжелое угнетенное состояние, отказ от пищи, жидкий стул. Исход болезни всегда смертельный (в ранние сроки после облучения — на 4—7-й день или через несколько часов после воздействия).

**Тяжелая степень (III).** Болезнь протекает более замедленно. Весьма характерно прогрессирующее развитие лейкопии в очень сильной степени (до 5% и ниже к исходному числу лейкоцитов) при значительном абсолютном снижении лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов. Наблюдается значительное уменьшение тромбоцитов и эритроцитов. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)<sup>1</sup> выше 20 мм/ч, отмечается повышенный цитоллиз всех форменных элементов крови, особенно лейкоцитов. В костном мозге наблюдается резкое снижение всех ядросодержащих элементов миелоидной ткани. Резко выражены все клинические симптомы лучевой болезни: тяжелое общее угнетение, частичный или полный отказ от корма, снижение массы тела, поносы со слизью и кровью, кровоизлияния в слизистые оболочки, кожу и подкожную клетчатку, отеки конечностей или морды, длительное повышение температуры тела на 1°С и более, некротические язвы, падение массы более чем на 10%. Очень часты осложнения (воспаление легких). Исход болезни, как правило, смертельный на 2—3-й неделе после облучения.

**Средняя степень (II).** Болезнь протекает сравнительно медленно. Развивается сильная лейкопения при абсолютном снижении лимфоцитов, нейтрофилов и реже моноцитов. Отмечается уменьшение числа тромбоцитов и эритроцитов. Уменьшение эритроцитов наблюдается не раньше 3-й недели после облучения. СОЭ не выше 20 мм/ч.

Отмечаются многие клинические симптомы лучевой болезни: умеренно выраженное общее угнетение и понижение пищевой возбудимости, кровоизлияния в слизистые оболочки, кожу и подкожную клетчатку, жидкий стул, нестойкая гипертермия +0,5—1,0°С в течение 5—7 дней. Падение массы тела на 5—10%. Могут быть смертельные исходы, чаще от присоединившихся осложнений (особенно воспаления легких).

**Легкая степень (I).** Болезнь протекает с мало выраженными клиническими симптомами: кратковременное и слабо выраженное понижение пищевой возбудимости, легкое общее угнетение, точечные кровоизлияния на слизистых оболочках, единичные — на коже, умерен-

<sup>1</sup> В соответствии с новой Международной системой единиц (СИ) термин «РОЭ» заменен на «СОЭ». См. ж. «Клиническая медицина», 1973, № 4.



ная или слабая лейкопения, как правило, лимфоцитопения, которая держится 3—7 дней. Имеет место значительное снижение числа тромбоцитов. Смертельных исходов не наблюдается. Температура остается нормальной или наблюдается нестойкое повышение в пределах  $+0,5^{\circ}\text{C}$ . Масса тела не снижается или отмечается снижение не более чем на 10% исходной массы.

**Лейкопеническая реакция** протекает у животных без видимых клинических симптомов болезни. Отмечается слабая лейкопения с возможной лимфоцитопенией. Скорость оседания эритроцитов без изменений или в пределах 10 мм/ч. Реакция носит преходящий характер и проходит через несколько дней.

Как у людей, так и у животных при лучевой болезни (особенно II и III степеней) можно обнаружить 5 периодов: период начального развития болезни, латентный период, периоды разгара, разрешения и последствий болезни.

**Период начального развития болезни** возникает непосредственно после облучения и проявляется в первые минуты или часы после него в виде первичной реакции. Эта реакция выражается в общей вялости, рвоте, понижении пищевой возбудимости, иногда в усиленной жажде. Серьезное значение имеют: повторяющаяся рвота, отказ от корма. После прекращения первичной реакции наступает скрытый период, когда нет еще видимых клинических проявлений болезни. Чем короче срок такого состояния, тем, и как правило, тяжелее степень радиационного поражения. Несмотря на отсутствие в скрытом периоде видимых клинических проявлений лучевой болезни, уже через несколько часов после облучения в первый и последующие за ним дни отмечаются функциональные нарушения в центральной нервной системе, а также в органах кровообращения, кроветворения и пищеварения. Непосредственно после облучения часто отмечается непродолжительный нейтрофилоцитарный лейкоцитоз (с увеличением юных нейтрофилов), который сменяется уменьшением числа лейкоцитов (лейкопения) со сдвигом лейкоцитарной формулы вправо (преобладание старых нейтрофилов с многочисленным ядром). С первых минут и часов после облучения отмечается лимфоцитопения, которая до наступления лейкопении носит относительный характер, а с момента наступления лейкопении — абсолютный. Наряду с уменьшением числа лимфоцитов быстро падает число нейтрофилов, затем тромбоцитов и позднее эритроцитов.

**Период разгара болезни**, т. е. проявление всего симптомокомплекса лучевой болезни или суммы некоторых характерных признаков ее: общее угнетение, понос, частичный или полный отказ от корма, кровоточивость, лейкопения и др.

**Период разрешения болезни:**

а) смертельный исход наступает при количественном нарастании всего симптомокомплекса болезни с общей функциональной недостаточностью больного организма;

б) выздоровление — прекращается нарастание лейкопении, восстанавливается пищевая возбудимость, исчезают поносы, кровоточивость и другие проявления заболевания.

**Период последствий болезни.** Для этого периода типичны затянувшаяся лейкопеническая реакция и склонность к развитию анемии. Часто отмечается повышенная восприимчивость к различным инфекциям.

Длительность лучевой болезни и отдельных ее периодов весьма различна даже в пределах одной и той же степени тяжести болезни



и одного и того же вида животного. Однако имеющиеся экспериментальные данные показывают, что чем тяжелее степень болезни, тем короче сроки развития и течения ее. В частности, при крайне тяжелой степени период начального развития болезни значительно укорачивается.

## Приложение 2

### УСЛОВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

При проведении экспериментов используется доза, приводящая к смерти 95% животных ( $ЛД_{95}$ ).

Кратковременные воздействия ионизирующей радиацией проводятся в условиях максимально равномерного поля при мощности дозы гамма-излучений не менее 50—100 рад/мин или рентгеновского облучения — не менее 20 рад/мин.

Для определения условий облучения животных с постоянной мощностью дозы (величины дозы и мощности дозы радиации) экспериментатору необходимо:

— знать зависимость доза — эффект и значение  $ЛД_{50}$  (вычисленное методом наименьших квадратов) для острого облучения в конкретных условиях эксперимента<sup>1</sup>;

— на первом этапе определить по предложенным ниже формулам значения  $ЛД_{50}$  для 3—4 сравнительно малых мощностей доз (10, 5, 1 и 0,5 рад/мин).

Для различных значений мощности дозы величина  $ЛД_{50}$  рассчитывается по формуле:

$$ЛД_{50} = P \frac{T}{0,3} \lg \left( \frac{PT}{PT - 0,693D_0} \right).$$

Численное значение  $T$  определяется из формулы:

$$\lg T = -A \cdot \lg P - B - \lg D_0, \text{ где}$$

$D_0$  — доза половинной выживаемости в условиях острого эксперимента;

$P$  — мощность дозы, рад/мин;

$T$  — период полувосстановления в процессе облучения, ч;

$A$  и  $B$  — коэффициенты, количественно характеризующие реакцию животного на облучение.

Численное значение коэффициентов  $A$  и  $B$  для различных видов животных при рентгеновском и гамма-облучении можно представить в виде таблицы.

Для построения зависимости  $ЛД_{95}$  от мощности дозы в расчетах используются значения  $ЛД_{50}$ , вычисленные выше для 3—4 величин мощностей доз (например, при остром облучении и при 10, 5, 1 и 0,5 рад/мин).

Величины  $ЛД_{50}$  определяются расчетным путем. Используется уравнение прямой, описывающей зависимость доза — эффект в единицах пробита:

$$y = ax + d, \text{ где}$$

<sup>1</sup> Для учета радиочувствительности используемого экспериментатором вида или штамма животных.

Мышь	0,65
Крыса	0,75
Собака	0,87

$a$  — процент смер-  
тельных параметров, вычи-  
сленный коэффициент про-  
цента  $a$ .

Живот-

Мышь  
Крыса  
Собака

Коэффициент  
из выражения  $y$   
из перечисленных

Поскольку  $y$

где  $a$  и  $b$  — уже  
ностей доз.

Используя  
мощностях доз  
мощности дозы  
смертельного эф-  
Длительность

Полученная  
мощности дозы  
тельностью. Не

## МЕТОДИКА

К числу фак-  
ности соедине-  
ное и времен-  
ная поддержа-  
протекторов и  
В связи с  
для обобщений



	Гамма-излучение		Рентгеновское излучение	
	А	В	А	В
Мышь	$0,68 \pm 0,001$	$0,38 \pm 0,1$	$0,81 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$
Крыса	$0,752 \pm 0,001$	$0,296 \pm 0,05$	$0,752 \pm 0,01$	$0,296 \pm 0,05$
Собака	$0,87 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,13$	—	—

$y$  — процент смертности в единицах пробита;  $x$  — доза, рад;  $a$  и  $b$  — параметры, вычисленные методом наименьших квадратов (угловой коэффициент пробит-прямой и начальная ордината пробит-прямой).

Приведем значения входящего в данную формулу коэффициента  $a$ .

#### Животные

#### Величина $a$

Мышь

0,72

Крыса

0,85

Собака

1,5

Коэффициент  $b$ , зависящий от мощности дозы, рассчитывается из выражения  $y = ax + b$  (отсюда  $b = y - a \text{ ЛД}_{50}$ ) для каждой из перечисленных значений мощности дозы.

Поскольку пробит 95% смертности равен 6,64, то  $\text{ЛД}_{50} = \frac{6,64 - b}{a}$ ,

где  $a$  и  $b$  — уже известные величины для нескольких значений мощностей доз.

Используя вычисленные значения величин  $\text{ЛД}_{95}$  при различных мощностях дозы, следует построить зависимость между величиной мощности дозы и длительностью облучения ( $t$ ) для получения 95% смертельного эффекта.

Длительность облучения ( $t$ ) рассчитывается по формуле

$$t = \frac{\text{ЛД}_{95}}{p}.$$

Полученная зависимость используется для определения искомой мощности дозы при облучении животных с рекомендованной длительностью. Необходимая доза определяется по формуле  $D = Pt$ .

### Приложение 3

#### МЕТОДИКА ПЕРВИЧНОГО ОТБОРА РАДИОПРОТЕКТОРОВ

К числу факторов, влияющих на оценку противолучевой активности соединений, относятся природа излучений, их пространственное и временное распределение, а также вид, масса, возраст и условия содержания животных, подбор опытных групп, сроки применения протекторов и ряд других факторов.

В связи с этим при получении сопоставимых данных, пригодных для обобщений и статистической обработки, необходимо строго со-



блюдать стандартность технических, физических и биологических условий эксперимента.

В настоящих методических указаниях приведены основные требования, которые необходимо соблюдать при изучении радиозащитной эффективности новых соединений.

**Вид животных.** Изучение противолучевой активности новых химических соединений проводится на мышах обоего пола (предпочтительно на самцах) массой от 18 до 22 г.

**Доза, мощность и способ облучения.** Радиозащитная активность препаратов оценивается в условиях кратковременного и протяженного (продолжительного) воздействия радиации в минимальной абсолютной смертельной дозе (ЛД<sub>95-100</sub>).

**Дозы, способ и время введения препаратов.** Перед определением противолучевых свойств новых соединений проводится определение их острой токсичности, как правило, в течение 24 ч в опытах на мышах при том способе введения (как правило, внутрибрюшинном), который в дальнейшем будет применяться при изучении профилактического действия препарата.

Показатели токсичности и величину ЛД<sub>50</sub> определяют по методу Личфильда и Вилкоксона (см. книгу М. Л. Беленького «Количественные оценки фармакологического эффекта». М., Медгиз, 1963, с. 81).

Радиозащитное действие соединений изучается при введении не менее двух доз препарата, составляющих  $\frac{1}{8}$  и  $\frac{1}{2}$  величины ЛД<sub>16</sub>.

Препарат вводят внутрибрюшинно в виде водного раствора или суспензии и эмульсии (для нерастворимых в воде соединений) за 10—20 мин до облучения. Высокомолекулярные и другие препараты, которые при внутрибрюшинном способе применения не всасываются, вводят внутривенно за тот же срок до лучевого воздействия. Время профилактического применения препаратов, специфическая активность которых начинает проявляться в более поздние сроки, чем через 10—20 мин после применения, устанавливается с учетом временных особенностей их действия на организм.

**Порядок проведения опытов.** При исследовании радиозащитной эффективности новых химических соединений в опыте должно быть не менее 4 групп мышей: 1) мыши, которых облучают на фоне действия изучаемого средства (подопытные животные) в дозе, составляющей  $\frac{1}{2}$  величины ЛД<sub>16</sub>; 2) мыши, которых облучают на фоне действия изучаемого средства в дозе, составляющей  $\frac{1}{8}$  величины ЛД<sub>16</sub>; 3) мыши, которых подвергали облучению без применения потенциального протектора (контроль облучения). Этим животным перед облучением вместо изучаемого средства вводят физиологический или другой соответствующий раствор; 4) мыши, не подвергавшиеся облучению и действию изучаемого средства (биологический контроль). В случае гибели животных в этой группе опыт прекращается.

При оценке радиозащитной эффективности нескольких соединений в одном опыте допустимо использование общего для всех препаратов биологического контроля и контроля облучения.

Каждая группа должна быть равноценной по полу и массе тела животных и содержать не менее 15 мышей.

Мыши всех групп до и после облучения на протяжении всего опыта должны находиться при одинаковых условиях содержания и питания. После облучения недопустимо применение дополнительных лечебных средств или мероприятий.

Облучение мышей контрольных и подопытных групп проводится одновременно (в одной посадке). Недопустимо раздельное облучение

в среднем по проценту выживающих и средней пр...

ПРИЛОЖЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНИТЕЛЬНОЕ

Схема инструкций

1. Химическое  
Примечание.

2. Физические  
растворимость в воде и условия стерилизации

3. Экспериментальные  
основные фармакологические и биологические свойства (токсичности). При применении в медицинской практике

4. Показания  
организма, при которых

5. Способ применения  
начальные дозы, влияние на результаты исследований (при различных дозах).

6. Противопоказания  
фармакологические

7. Возможные осложнения.

8. Лекарственная форма.

9. Условия хранения  
в особых условиях

10. Литература

Примечания



подопытных и контрольных мышей. Облучение необходимо начинать в одно и то же время суток, желательно в утренние часы (до 12 ч).

С целью получения достоверных данных необходимо по крайней мере двукратное повторение опыта.

Радиозащитная эффективность соединения у мышей оценивается по проценту выживших животных в течение 30 дней после облучения и средней продолжительности жизни.

#### Приложение 4

### ПРИЛОЖЕНИЕ 4 К ПРИКАЗУ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР № 197 от 3 мая 1963 г.

#### Схема инструкции для клинических испытаний новых лекарственных средств

##### 1. Химическое название и формула препарата.

**Примечание.** Если предлагаемый препарат не является индивидуальным химическим веществом, то сообщается его состав или источник получения.

2. Физические свойства (внешний вид, цвет, запах, вкус, растворимость в воде и в других растворителях, стойкость, возможность и условия стерилизации растворов).

3. Экспериментальные данные о препарате (краткие сведения об основных фармакологических, химиотерапевтических или иных биологических свойствах препарата и характеристика степени его токсичности). При наличии аналогичных препаратов, применяемых в медицинской практике, указать отличительные особенности данного препарата.

4. Показания к испытанию (основные заболевания или состояния организма, при которых препарат должен испытываться в клинике).

5. Способ применения и предлагаемые дозы (указываются начальные дозы, интервалы в лечении, курсы лечения и т. д., основанные на результатах экспериментального исследования или литературных данных о препарате, а также возможности дальнейшего изменения доз).

6. Противопоказания (основные противопоказания, связанные с фармакологическими свойствами препарата).

7. Возможные осложнения, меры их предупреждения и борьба с осложнениями.

8. Лекарственные формы препарата, предлагаемые для испытания.

9. Условия хранения (указать, следует ли хранить препарат в особых условиях, например в защищенном от света месте, при определенной температуре и т. д.). Принадлежность препарата к спискам А или Б.

10. Литература о препарате.

**Примечания:** 1. В примечании к инструкциям необходимо указать, какие клинические и лабораторные наблюдения желательно провести при изучении данного препарата.

2. Инструкция обязательно должна быть подписана составителем инструкции и руководителем работы.



- Абатурова Е. А. Влияние меркамина и лейкогена на резистентность организма к лучевой болезни.— Тезисы докл. научн. конф. Центр. рентгено-радиологического ин-та по проблеме «Патогенез, клиника, терапия и профилактика лучевой болезни». Л., 1957, с. 75—76.
- Абрамова Г. М. Радиобиологические принципы разработки локальной защиты организма от протонов высоких энергий. Дис. канд. М., 1969.
- Айрапетян Г. М. Материалы по изучению радиозащитных свойств моноватриевой соли  $\beta$ -амино-этилтиофосфорной кислоты. Дис. канд. М., 1964.
- Айрапетян Г., М., Жеребченко П. Г. Некоторые особенности радиозащитных свойств моноватриевой соли  $\beta$ -амино-этилтиофосфорной кислоты. — «Радиобиология», 1964, № 4, с. 259—263.
- Акоев Т. Г. Проблемы постлучевого восстановления. М., Атомиздат, 1970, с. 218.
- Александров С. Н. Об изменении скорости включения индикатора в белки органов облученных животных. 1. Скорость включения индикатора в белки головного мозга, почки, печени и селезенки при острой форме лучевой болезни. — «Докл. АН СССР», 1956, т. 106, с. 153—156.
- Александров С. Н., Галковская К. Ф. О соотношении общей резистентности и радиорезистентности. — «Ж. общей биол.», 1957, т. XVIII, в. 1, с. 47—52.
- Альберт Э. Избирательная токсичность. М., Изд-во иностр. лит., 1971.
- Амосов И. С. Влияние некоторых радиопротекторов на гемоциркуляторные расстройства в легких при лучевой болезни.— Тезисы докл. 1-й научной сессии ин-та мед. радиологии АМН СССР. Обнинск, 1965, с. 17.
- Амосов И. С. Дистония сосудов легких при лучевой болезни и ее профилактика радиопротекторами. — «Мед. радиол.», 1966, № 11, с. 44—48.
- Анциков С. В., Гребенкина М. А. И. П. Павлов как фармаколог. Л., Медгиз, 1951.
- Арбузов С. Я. Защитное действие некоторых фармакологических средств при лучевых поражениях. — «Вестн. АМН СССР», 1958, № 6, с. 10—16.



- Арбузов С. Я. Пути выделения радиоактивной серы меркамина облученными и необлученными животными. — Ежегодник ИЭМ АМН СССР за 1958 г. Л., 1959, с. 419—424.
- Арбузов С. Я. Защитное действие некоторых фармакологических средств при лучевых поражениях. — В кн.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни. Л., Медгиз, 1959, с. 190—193.
- Арбузов С. Я. Пробуждающее и антинаркотическое действие стимуляторов нервной системы. Л., Медгиз, 1960.
- Арбузов С. Я. Вопросы фармакологической защиты от радиационных поражений. — «Вестн. АМН СССР», 1962, № 3, с. 58—162.
- Арутюнян Г. С. Фармакологические свойства мексамина, некоторых его аналогов и производных. Автореф. дис. канд. М., 1972.
- Багдасаров А. А., Сукисян Г. В., Новикова М. Н., Раушенбах М. О. Трансплантация гомологического костного мозга при острой лучевой болезни собак и обезьян. — «Мед. радиол.», 1961, т. 6, № 1, с. 26—34.
- Базанов В. А. Накопление  $S^{35}$  при введении меченого меркамина в печени и селезенке облученных и необлученных животных. — Ежегодник ИЭМ АМН СССР за 1958 г. Л., 1959, с. 467—470.
- Базанов В. А. О распределении меченого меркамина в печени и селезенке облученных и необлученных белых крыс. — Ежегодник ИЭМ.
- Баркая В. С. Усиление защитного эффекта экранирования костного мозга действием химических радиопротекторов при остром лучевом поражении. — В кн.: Медицинская приматология. Тбилиси, 1967, с. 259.
- Барышников И. И., Генералов В. И., Мухин Е. А. Влияние  $\beta$ -меркаптоэтиламина (бекаптана) на кровообращение и некоторые функции центральной нервной системы. — «Фармакол. и токсикол.», 1956, 19, № 3, с. 53—56.
- Бачурина Т. И. Влияние цистамина на тонус кровеносных сосудов до и после облучения. — «Радиобиология», 1968, т. 8, № 1, с. 92—95.
- Бачурина Т. И. Вазомоторные реакции при применении радиозащитных доз цистамина. — Тезисы докл. на 2-й Всесоюзной конф. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 246—248.
- Белай В. Е., Васильев П. В., Глод Т. Д. Проблема фармакологии в космической медицине. — «Косм. биол. и мед.», 1967, т. 1, № 3, с. 15—18.
- Белай В. Е., Васильев П. В., Глод Г. Д., Брюзгина М. И. О реактивности животных к кофеину и стрихнину в период после действия поперечнонаправленных перегрузок. — «Косм. биол. и мед.», 1967, т. 1, № 4, с. 47—51.
- Белай В. Е., Васильев П. В., Саксонов П. П. Материалы к сравнительной фармакологической характеристике различных солей меркамина. — «Фармакол. и токсикол.», 1960, № 23, с. 450—453.
- Белай В. Е., Васильев П. В., Саксонов П. П., Черненко Г. Т. О реактивности организма к лекарственным веществам при острой лучевой болезни. — «Мед. радиол.», 1961, т. 6, № 11, с. 72—75.
- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., Медгиз, 1959.



- Белоконски И. С., Русев Г. Значение окислительных процессов для ранних лучевых реакций. — «Биофизика», 1959, т. 4, вып. 2, с. 204—208.
- Бердышев Г. Д. Ионизирующее излучение и витамины. М., Медгиз, 1961.
- Биологические эффекты неравномерных лучевых воздействий. Под ред. Н. Г. Даренской. М., Атомиздат, 1974, с. 134.
- Богатырев А. В. Эффективность мексамина и его сочетаний с другими фармакологическими средствами при облучении животных рентгеновскими лучами. — «Вопр. радиобиол. и клин. радиол.», 1965, т. 5, с. 138—142.
- Бодяжина В. И., Кирющенков А. П. Некоторые данные о переходе  $S^{35}$ -меркамина через плаценту и его распределение в органах матери и плода. — «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 2, с. 58—62.
- Бондаренко И. В. О влиянии некоторых стимуляторов дыхания на газообмен при лучевой болезни. — «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 1, с. 83—84.
- Бочарова М. А. Влияние цистамина на функциональное состояние желез желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис. канд. Л., 1972.
- Бочков Н. П. Цитогенетические эффекты облучения у человека. Дис. докт. М., 1969.
- Брехман И. И. Вопросы фармакогнозии. Л., «Медицина», 1964, с. 257.
- Брехман И. И. Элеутерококк. Л., «Наука», 1968.
- Бутомо Н. В. Влияние некоторых средств химической профилактики лучевой болезни на проницаемость кровеносных сосудов. — В кн.: Механизмы защитного действия средств химической профилактики радиационных поражений. — «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 187—191.
- Бутомо Н. В., Кузнецов В. И. Влияние внутривенного введения цистамина и последующего облучения на некоторые гемодинамические показатели. — «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1961, т. 130, с. 233—236.
- Васильев П. В., Саксонов П. П. Особенности реакции животных на лекарственные вещества при радиационной патологии.
- Васин М. В., Разговоров Б. Л. Влияние экранирования живота на частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга морских свинок и крыс при  $\gamma$ -облучении в дозах 50—200 р. — В кн.: Проблемы космической биологии. Т. XIV. М., «Наука», 1971, с. 199—203.
- Васин М. В., Саксонов П. П., Шашков В. С. Комбинированное применение противолучевых соединений (обзор литературы). — «Фармакол. и токсикол.», 1970, т. 33, № 4, с. 501—512.
- Вахтель В. С., Синенко Л. Ф. Влияние цистамина гидрохлорида на развитие и течение лучевой болезни у больных, подвергающихся рентгено-радиотерапии. — «Мед. радиол.», 1963, т. 8, № 2, с. 13—17.
- Векслер Я. И. Особенности течения острой лучевой болезни при искусственном охлаждении организма. — «Патол. физиол. и экспер. тер.», 1958, т. 2, № 1, с. 12.
- Верховский Ю. Г. Зависимость антигистаминной активности от строения гамма-уарболинов. — В кн.: Первая научная сессия (тезисы докладов). Обнинск, 1965, с. 65—68.



- Владимиров В. Г. Внутриклеточное распределение  $S^{35}$  в печени и в селезенке белых мышей после введения меченных по сере  $\beta$ -аминоэтилизотиурония, цистаминна и дисульфида 5-меркаптопентиламина.— «Радиобиология», 1967, т. 7, № 1, с. 71—75.
- Владимиров В. Г., Голубенцев Д. А. Активность ДНК-азы II субклеточных фракций селезенки крыс, облученных в условиях защиты цистамином.— «Вопр. мед. хим.», 1968, т. 13, № 4, с. 361—366.
- Влияние экранирования отдельных областей тела животных на изменение лучевой реакции при воздействии гамма-лучей и протонов высоких энергий.— В кн.: Проблемы космической биологии. Т. 4. М., «Наука», 1965, с. 411—429. Авт.: Б. Л. Разговоров, В. С. Морозов, В. С. Шашков и др.
- Влияние экранирования некоторых частей тела на течение лучевой болезни у собак при общем  $\gamma$ -облучении.— В кн.: Проблемы космической биологии. Т. XIV. М., «Наука», 1971, с. 185—199. Авт.: Б. Л. Разговоров, Н. И. Коннова и др.
- Влияние  $\gamma$ -облучения на элиминацию токсического эффекта цистаминна.— В кн.: Проблемы космической биологии. Т. XIV. М., «Наука», 1971, с. 158—162. Авт.: М. В. Васин, Б. И. Давыдов, В. В. Антипов, П. П. Саксонов.
- Возрастные особенности выносливости организма к ряду фармакологических веществ.— В кн.: Лекарственная терапия в пожилом и старческом возрасте. Киев, 1968, с. 208—211. Авт.: И. В. Щеглова, Н. С. Верхратский, Ю. К. Дупленко и др.
- Волинский Б. Г., Фрейдман С. А. К характеристике действия лекарственных веществ в условиях гипотермии.— В кн.: Проблемы космической биологии. М., «Наука», 1971, т. XIV, с. 75—81.
- Воронин Г. Н. Изучение динамики включения  $S^{35}$ -меркамина сульфата натрия и  $S^{35}$ -метионина в белковые и слизистые железы.— «Докл. АН СССР», 1960, т. 131, № 2, с. 425—431.
- Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М., Медгиз, 1963.
- Всасывание, распределение и выведение аминокислот в облученном и необлученном организме.— Труды ЦНИРПИ МЗ СССР. В кн.: Вопросы радиобиологии. Л., Медгиз, 1961, вып. 4, с. 386—392. Авт.: И. С. Белоконски, А. М. Русанов, Г. С. Новоселова, Э. И. Шербань.
- Гвоздева Н. И. Эффективность применения средств фармакохимической защиты в условиях хронического гамма-облучения. Дис. канд. М., 1973.
- Гемпельман Л., Лиско Г., Гофман Д. Острый лучевой синдром. М., Атомиздат, 1954, с. 196.
- Гикавый В. И. Влияние этирона и его комбинации с гексамином на кровообращение и кислородный режим организма. Дис. канд. Кишинев, 1971.
- Гинсбург Е. В. К эффективности локальной защиты организма в условиях повторных облучений протонами высокой энергии.— Дис. канд. М., 1970.
- Голиков В. Я. Вопросы радиационной безопасности при использовании радиоактивных веществ и источников ионизирующих излучений в медицинской практике.— Дис. докт. М., 1969.
- Гольберг С. В. К учению о физическом действии баккерелевских лучей. Дис. Спб., 1904.



- Горбань Г. М. Реакция облученных животных на наркотики — В кн.: Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиобиологии. Клиника и терапия лучевой болезни. М., 1957, с. 164—172.
- Гордиенко А. И. Нервнорефлекторный механизм выработки антител и регуляции фагоцитоза. М., Медгиз, 1954, с. 123.
- Горизонтов П. Д. Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М., Медгиз, 1960.
- Городецкий А. А., Барабой В. А. Противолучевые свойства галлатов. Киев, Изд-во АН УССР, 1963.
- Граевский Э. Я. Сульфгидрильные группы и радиочувствительность. М., Атомиздат, 1969.
- Граевский Э. Я., Константинова М. М. Противолучевое действие защитных агентов и «кислородный эффект». — «Радиобиология», 1961, т. 1, вып. 2, с. 270.
- Граменицкий М. И. Общая фармакология. Л., Медгиз, 1931.
- Граменицкий М. И. Учебник фармакологии. Л., Медгиз, 1941.
- Григорьев Ю. Г. Некоторые данные применения никотиновой кислоты в клинике осложнений лучевой болезни. — «Мед. радиол.», 1956, т. 1, № 4, с. 67—71.
- Григорьев Ю. Г. К вопросу о применении стимуляторов кроветворения при лучевой лейкопении. — «Мед. радиол.», 1956, т. 1, № 6, с. 57—61.
- Гроздов С. П., Мороз Б. Б. Особенности реакции кровяного давления на адреналин и нитроглицерин у облученных животных. — В кн.: Сборник рефератов по радиационной медицине за 1957 г. Т. 1. М., Атомиздат, 1959, с. 59—61.
- Гуськова А. К., Байсаголов Г. Д. Лучевая болезнь человека. М., «Медицина», 1971.
- Данияров С. Б. Влияние ионизирующей радиации на функциональное состояние и регуляторные механизмы сердечно-сосудистой системы. Дис. докт. Л., 1970.
- Данусевич И. К. К фармакологии гетероциклических соединений, содержащих индол. — Материалы 2-й Поволжской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов с участием морфологов и клиницистов. Казань, 1961, с. 161—167.
- Действие средств химической защиты в условиях фракционированного облучения (сообщение 1). — «Радиобиология», 1965, № 5, с. 423—428. Авт.: С. П. Ярмоненко, В. Г. Овакимов, Г. Ф. Палыга и др.
- Динамика накопления 5-метокситриптамина (мексамина) в крови у собак после введения его в желудок. — «Фармакол. и токсикол.», 1974, № 2, с. 207—211. Авт.: М. И. Верховцева, Н. Н. Суворов, М. Н. Трушина, Г. А. Чернов.
- Динер Л. Д., Мозжухин А. С. Влияние профилактического введения цистамина на биоэлектрическую активность некоторых отделов головного мозга. — «Радиобиология», 1970, № 10, с. 289—294.
- Домшлак М. П., Кознова Л. Б. О применении пентоксила при лучевой лейкопении у людей. — «Мед. радиол.», 1958, т. 3, № 4, с. 29.
- Ельшечин Г. П. К вопросу о действии меркамина на печень (эксперим.-морфол. исследование). — «Мед. радиол.», 1959, т. 4, № 7, с. 70—74.



Жеребченко П. Г. Противолучевые свойства индолилалкиламинов. М., Атомиздат, 1971.

Жеребченко П. Г., Айрапетян Г. М., Красных И. Г., Шевченко А. Н. Влияние радиозащитных препаратов на распределение нейтрального красного и содержание гемоглобина в органах мышей и крыс. — «Радиобиология», 1964, т. 4, № 1, с. 136—141.

Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г. Особенности накопления нейтрального красного в органах мышей в разные сроки после применения радиопротекторов. — «Радиобиология», 1967, 7, № 1, с. 105—108.

Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г. Роль гистамина в токсическом и радиозащитном действии 5-метокситриптамина и некоторых серосодержащих радиопротекторов. — В кн.: Материалы I Всесоюзной конференции «Фармакология противолучевых препаратов». М., 1970, с. 44—45.

Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г., Танк Л. И. Влияние предварительного применения индолилалкиламинов и цистамина на токсичность, сосудосуживающее и радиозащитное действие 5-метокситриптамина. — В кн.: Защита и восстановление при лучевых повреждениях. М., «Наука», 1966, с. 235—239.

Жеребченко П. Г., Красных И. Г., Шашков В. С. О роли гипотермии, вызываемой некоторыми веществами, в механизме их радиозащитного действия. — «Мед. радиол.», 1961, т. 6, № 4, с. 37—41.

Жеребченко П. Г., Суворов Н. Н. О связи между радиозащитным и сосудосуживающим действием индолилалкиламинов. — «Радиобиология», 1963, т. 3, № 4, с. 595—599.

Зависимость между химическим строением и радиозащитными свойствами в ряду аминотиолов и некоторых их производных. — В кн.: Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. М., «Медицина», 1964, с. 170—173. Авт.: А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, Н. М. Славачевская, Л. И. Танк.

Закусов В. В. О действии рентгеновских лучей на периферические сосуды. — «Врач. дело», 1924, № 20—23, с. 1087—1089.

Закусов В. В. Фармакология нервной системы. М., Медгиз, 1953.

Западнюк В. И. Актуальные задачи гериатрической фармакологии. — В кн.: Лекарственная терапия в пожилом и старческом возрасте. Киев, 1968, с. 58—63.

Защитное действие цидоксина при рентгеновском облучении. — «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 11, с. 89—92. Авт.: Л. А. Тиунов, А. С. Мозжухин, Л. И. Танк, Г. А. Васильев.

Зейтуниан К. А. Влияние радиопротекторов на эвакуаторную и секреторную функцию желудка. — Тезисы докл. на 2-й Всесоюз. конф. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 9.

Зелякова Д. И. Реакция организма, пораженного полонием, на действие мышьяка. Дис. канд. М., 1960.

Зия А. В. Фармакологические и противолучевые свойства некоторых радиопротекторов при раздельном и комбинированном применении. Автореф. дис. канд. М., 1974.

Зия А. В., Пыхтина А. А., Горелова Н. В. Токсичность и радиозащитный эффект мексамина и некоторых его комбинаций. — «Фармакол. и токсикол.», 1973, № 5, с. 608.



- Зия А. В., Пыхтина А. А., Шашков В. С. Влияние мексамина S,  $\beta$ -аминоэтилизотиурония и их некоторых комбинаций на артериальное давление и тонус сосудов селезенки.— «Фармакол. и токсикол.», 1974, № 4, с. 437.
- Золотых Г. С., Морозов И. Д. Влияние кофеина на слюноотделение собаки при дизентерийной интоксикации.— «Фармакол. и токсикол.», 1953, т. 16, № 3, с. 39—43.
- Иванов И. И. Оценка радиозащитного эффекта цистамина по данным люминесцентно-микроскопического исследования лимфоидной ткани селезенки белых крыс.— Материалы VII научной конференции по проблеме «Лучевая болезнь». Л., 1966, с. 96—101.
- Иванов И. И., Исупова Л. С., Яковлев В. Г. Изучение сульфгидрильных групп белковых веществ при лучевой болезни.— В кн.: Рефераты по радиационной медицине. Т. 4. М., Медгиз, 1961, с. 54.
- Изменение реактивности животных к некоторым фармакохимическим препаратам при экранировании частей тела во время общего облучения.— В кн.: Проблемы космической биологии. Т. XIV. М., «Наука», 1971, с. 175—185. Авт.: Б. Л. Разговоров, П. П. Саксонов, В. В. Антипов, В. С. Шашков, В. С. Морозов.
- Ильинский Д. А. Некоторые стороны биологического действия радиозащитных средств из группы аминокислот.— «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 169—173.
- Инсулин и особенности реакций его действия на животных разного возраста.— В кн.: Лекарственная терапия в пожилом и старческом возрасте. Киев, 1968, с. 199—202. Авт.: В. В. Фролькис, Л. Н. Бочатская, С. В. Богуш и др.
- Исаченко В. Б. Изменение реакции организма на барбитураты и пробуждающее действие коразола после облучений.— «Мед. радиол.», 1956, т. I, № 5, с. 59—64.
- Исследование фармакохимических радиозащитных свойств в ряду новых производных тиазола.— Материалы X Всесоюз. конф. фармакологов. Волгоград, 1962, с. 391. Авт.: В. С. Шашков, П. Е. Бурковская, П. П. Саксонов, В. В. Антипов, В. М. Федосеев.
- Исупов Л. С., Иванов И. И., Яковлев В. Г. Распределение меченой серы по органам и тканям кролика после введения  $S^{35}$ -цистеина.— В кн.: Сборник рефератов по радиационной медицине. Т. 4. М., Медгиз, 1961, с. 184—186.
- Исупова Л. С., Яковлев В. Г. Содержание небелковых сульфгидрильных групп в печени и селезенке белых крыс, облученных рентгеновыми лучами с предварительным введением защитных доз цистеина.— «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 9, с. 38—43.
- Калистратов Г. В. Распределение по тканям в организме и выведение из организма здоровых и облученных мышей  $C^{14}$ - $\beta$  меркаптопропиламина.— «Радиобиология», 1964, 4, № 3, с. 440—443.
- Калистратов Г. В., Романцев Е. Ф. Распределение и выведение из организма мышей  $\beta$ -меркаптокриоламина, меченого  $S^{35}$ .— «Фармакол. и токсикол.», 1964, т. 27, № 3, с. 364—367.
- Капитонова Г. В. Механизмы повышенной чувствительности облученных животных к гистамину. Дис. канд. М., 1968.
- Кацлен Д. Р. Влияние экранирования и введения клеток костного мозга на эффективность серопротекции дифтерийной инток-



- сикации у облученных животных.— «Мед. радиол.», 1961, т. 6, № 3, с. 43—47.
- Каширин В. С. Количественные закономерности лучевого поражения крыс в условиях экранирования различных областей тела. Автореф. дис. канд. М., 1973.
- Кеель Э. О. О поведении холинергических систем кишечника при действии на организм ионизирующего излучения. Автореф. дис. канд. М., 1967.
- Кислородный эффект при действии ионизирующих излучений. М., Медгиз, 1959. Авт.: Е. О. Шепотьева, Е. Н. Ардашинов, Г. Е. Лурье, Т. Б. Рахманова.
- Клемпарская Н. Н. Антибактериальный иммунитет. М., Медгиз, 1964.
- Коваленко К. М., Кузнецов А. И. Фармакологические работы И. П. Павлова и его школы. М., Медгиз, 1951.
- Козлов В. А. Материалы к радиозащитному и фармакологическому действию  $\beta$ -меркаптопропиламина.— «Радиобиология», 1965, 5, № 6, с. 892—898.
- Козлова А. В. Основы радиевой терапии. М., Медгиз, 1956.
- Козлов В. А., Саксонов П. П., Добров Н. Н. Изменение устойчивости организма животных под влиянием вибраций к воздействию некоторых химических препаратов и физической нагрузки.— «Докл. АН СССР», 1966, т. 167, № 4, с. 925—927.
- Козлов В. А., Давыдов Б. И. Влияние радиопротекторов из группы аминотиолов на функцию сердца морских свинок при действии перегрузок.— В кн.: Проблемы космической биологии. М., «Наука», 1971, т. XIV, с. 33—37.
- Козлов В. А., Шашков В. С. Влияние аминотиолов на ритм сердечных сокращений.— «Фармакол. и токсикол.», 1968, т. 31, № 4, с. 424—426.
- Короза Г. С. Изменение чувствительности сердца к сердечным глюкозидам при лучевой болезни.— «Мед. радиол.», 1957, т. 2, № 6, с. 41.
- Котик М. З. Морфологические изменения в кроветворных органах у белых мышей после освещения их рентгеновыми лучами.— «Вестн. рентгенол. и радиол.», 1936, т. 17, № 5, с. 380.
- Кравков Н. П. Основы фармакологии. Ч. I и II. Пг., 1917.
- Кравчук Л. А., Овечкин В. Г. Действие барбамила и соматотропного гормона на мышей при длительной гипоккинезии.— «Косм. биол. и мед.», 1967, т. 1, с. 7—11.
- Краевский Н. А. Очерки патологической анатомии лучевой болезни. М., Медгиз, 1957.
- Кузин А. М. О роли образования перекисей при действии радиации на биологические объекты.— В кн.: Роль перекисей и кислорода в начальных стадиях радиобиологического эффекта. М., Изд-во АН СССР, 1960.
- Кузин А. М. Радиационная биохимия. М., Изд-во АН СССР, 1962.
- Кузин А. М. Молекулярные механизмы биологического действия радиации высоких энергий. М., «Наука», 1968.
- Кузин А. М. Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии. М., Атомиздат, 1970.
- Кузнецов В. И. Влияние радиозащитных средств на показатели кровообращения и дыхания у собак.— «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 201—208.



- Кузнецов В. И. Влияние цистамина хлоргидрата и изотиурония бромгидрата на гемодинамические показатели у собак в хроническом опыте.— «Фармакол. и токсикол.», 1962, № 25, с. 358.
- Кузнецов В. И., Танк Л. И. Фармакология и клиническое применение аминотиолов. М., «Медицина», 1966.
- Куршаков Н. А., Глазунов Н. С., Киреев П. М. Клиника, диагностика и лечение лучевой болезни. БМЭ, 1960, т. 16, с. 383—385.
- Лазарева Д. Н. Действие некоторых лекарственных веществ при острой лучевой болезни.— Тезисы докл. на 34 научных конфер. Башкирского госуниверситета. Уфа, 1956, с. 7—8.
- Лазарева Д. Н. Реакция сердечно-сосудистой системы животных, облученных гамма-лучами радиоактивного кобальта, на адреналин, карбохолин и эризид.— Доклады 1-й научно-практической конференции по медицинской радиологии. Уфа, 1959, с. 15—23.
- Лазарева Д. Н. Реакция сердечно-сосудистой системы собак и кроликов на некоторые лекарственные вещества при патологических состояниях (сенситизации, паратифозной инфекции и лучевой болезни).— Тезисы докл. на секцион. заседании IX съезда Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. Т. II. Москва—Минск, 1959, с. 153—154.
- Лазарев Н. В. Фармакология патологических процессов. Л., Медгиз, 1951.
- Лазарев Н. В. Руководство по фармакологии. М., Медгиз, 1961, т. 1.
- Лазарев Н. В., Люблина Е. И., Розин М. А. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости.— «Патол. физиол. и эксперим. хир.», 1959, т. 3, № 4, с. 16—21.
- Лазовская А. В. О реакции сердца на адреналин и дибенамин в условиях экспериментальной лучевой болезни.— В кн.: Лучевая болезнь и комбинированные поражения организма. Л., 1958, с. 89—96.
- Лазовская А. В. Особенности реактивности к сердечным гликозидам в различные периоды экспериментальной лучевой болезни.— В кн.: Вопросы радиобиологии и клинической радиологии. Т. V. Л., 1965, с. 143—147.
- Лазовская А. В. Влияние рентгеновского облучения на реактивность животных при введении строфантина.— «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 3, с. 71—72.
- Лазовская А. В. Влияние строфантина на сердце облученных животных.— В кн.: Вопросы радиобиологии. Т. III. Л., 1960а, с. 50—54.
- Лапшин Н. А. К вопросу о рефлекторном действии цистамина на некоторые функции организма до и после облучения.— «Фармакол. и токсикол.», 1968, № 31, с. 97.
- Лапшин Н. А. К вопросу о рефлекторном действии цистамина и влиянии его на пострadiационное течение интерорецептивных рефлексов.— Тезисы докл. на 2-й Всесоюз. конфер. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 25.
- Лебединский А. В. Влияние ионизирующей радиации на организм. М., «Знание», 1957.
- Леонов П. М. Опыт применения стрихнина для профилактики лучевой болезни при лучевой терапии.— «Мед. радиол.», 1961, т. 6, № 3, с. 7—11.



- Леонова Е. Ф. Изменение артериального давления у облученных животных при эфирном и гексеналовом наркозе. — «Мед. радиол.», 1959, т. 4, № 2, с. 3—10.
- Ливанов М. Н. Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на нервную систему. М., Изд. АН СССР, 1961, с. 265.
- Лоога Р. Ю., Куль М. М., Лоога Л. К. Об изменении артериального давления и сердечного ритма собак при введении адреналина. — «Физиол. ж. СССР», 1965, № 5, с. 564—571.
- Лоскутова З. Ф., Саксонов П. П. Особенности проявления наркотического действия гексенала в сочетании с радиопротекторами аминотиолового ряда у облученных животных. — «Бюлл. exper. биол. и мед.», 1973, № 4, с. 59—61.
- Лоскутова З. Ф., Саксонов П. П. Особенности действия симпатомиметических аминов при радиационных поражениях. — «Бюлл. exper. биол. и мед.», 1973, № 8, с. 83—85.
- Ляликов С. И. Влияние сердечных гликозидов на сердце в условиях острой и подострой лучевой болезни. — В кн.: Вопросы радиобиологии и медицинской радиобиологии. Кишинев, 1959, т. X, с. 27—35.
- Машковский М. Д. Фармакологические исследования в ряду производных индола. — В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., Медгиз, 1963, с. 24—29.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., «Медицина», 1972.
- Машковский М. Д., Арутюнян Г. С. К фармакологии хлоргидрата 5-метокситриптамина (мексамина). — «Фармакол. и токсикол.», 1963, т. 26, № 1, с. 10—14.
- Машковский М. Д., Каминка М. Э. Фармакологические свойства некоторых солей 5-окситриптамина. — «Фармакол. и токсикол.», 1970, т. 33, № 6, с. 673—677.
- Машковский М. Д., Ланский В. П. Влияние серотонина на объемную скорость кровотока и  $pO_2$  в некоторых областях мозга. — «Бюлл. exper. биол. и мед.», 1967, 64, № 11, с. 95—97.
- Медикаментозная профилактика острой лучевой болезни. — «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1960, т. 116, с. 59—62. Авт.: А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский, В. Я. Белай и др.
- Меньшиков П. Г. Действие адреналина на сосуды изолированных почек лошадей, погибших от септических лихорадочных заболеваний. — «Фармакол. и токсикол.», 1951, т. 14, № 3, с. 41—42.
- Меньшиков В. В., Бассалык Л. С. Серотонин в кардиологии. Обзор литературы. — «Кардиология», 1963, т. 3, № 2, с. 83—87.
- Михайлова Э. Г. Всасывание, выведение из организма и распределение между органами меченных по сере ( $S^{35}$ ) S- $\beta$ -аминоэтилизотиурония, дисульфида меркаптоэтилгуанидина и этилизотиурония. — «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 108—114.
- Михайлова Э. Г. Распределение  $S^{35}$  между органами и тканями у крыс при внутрибрюшинном введении некоторых меченных по сере серосодержащих радиозащитных препаратов. — «Радиобиология», 1963, № 3, с. 463—467.
- Мовсесян М. А. Изменение чувствительности организма к барбитуратам при острой лучевой болезни. — «Изв. АН Армянской ССР». Серия биол. и с-х наук, 1958, т. XI, № 3, с. 89—92.
- Мозжухин А. С. Исследование зависимости между химической структурой производных цистеина и их защитным действием при поражении проникающей радиацией. — Тезисы докл. IX Все-



- союзн. съезда физиол., биохим. и фармакол. Минск, 1959, с. 180—182.
- Мозжухин А. С. Механизмы влияния аминотиолов и аминодисульфидов на кровяное давление.—Материалы IX Всесоюзн. конферен. фармакологов. Свердловск, 1961, с. 165—167.
- Мозжухин А. С. Современные представления о механизме защитного действия меркаптоаминов и их производных.—«Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 5—9.
- Мозжухин А. С. Нервнорефлекторный компонент механизма гипотензии, вызываемой цистамином и его производными.—«Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 220—224.
- Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. М., Атомиздат, 1964.
- Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю., Танк Л. И. Химическая профилактика острой лучевой болезни. Л., Медгиз, 1961.
- Мороз Б. Б., Гроздов С. П. Действие строфантина на сердце при острой лучевой болезни.—«Фармакол. и токсикол.», 1961, т. 24, № 3, с. 301—304.
- Мухин Е. А. Повышение серосодержащими соединениями резистентности организма к некоторым неблагоприятным воздействиям.—Тезисы докл. конфер. по проблеме приспособит. реакций. Л., 1958, с. 60—61.
- Мухин Е. А. Профилактическое применение некоторых серосодержащих веществ при лучевых поражениях в эксперименте.—«Мед. радиология», 1959, т. 4, № 9, с. 29.
- Мухин Е. А. Некоторые материалы по фармакологии этилизурирования.—«Фармакол. и токсикол.», 1960, т. 23, № 5, с. 472.
- Мухин Е. А. Материалы по фармакологии изотиурониевых соединений. Дис. докт. Л., 1967.
- Мухин Е. А., Рачинский Ф. Ю. Защитное действие изотиурониевых соединений и препаратов цистамина в эксперименте при поражении понижающим излучением.—«Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1960, т. 116, с. 311—314.
- Насонов Д. Н. Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1962.
- Некачалова И. Я. Влияние цистеинамина на кишечную секрецию при лучевой болезни.—В кн.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни. М., Медгиз, 1959, с. 222—225.
- Николаев М. П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. М.—Л., Медгиз, 1941.
- Николаев М. П. Учебник фармакологии. М., Медгиз, 1948.
- Никулин А. А. Реактивность сосудистой системы организма после воздействия лучами Рентгена. Дис. докт. Рязань, 1966.
- О сравнительной эффективности экранирования и аутотрансплантации костного мозга при лучевой болезни у животных.—В кн.: Вопросы трансплантации костного мозга при лучевых поражениях. Л., 1965, с. 28—29. Авт.: Г. С. Стрелин, Н. К. Шмидт, Н. Ф. Гронская, Н. К. Сильченко.
- Осипов Ю. Ю., Шашков В. С. Сравнительное действие мексамина, цистамина и АЭТ на водно-солевой обмен.—«Фармакол. и токсикол.», 1971, 34, № 5, с. 564—568.
- Парин В. В., Васильев П. В., Белай В. Е. К проблеме реактивности в космической медицине.—«Изв. АН СССР» (серия биол.), 1955, № 4, с. 482—484.



Парин В. В., Виноградов В. М., Разумов А. Н. Проблемы космической фармакологии.— «Косм. биол. и мед.», 1969, № 1, с. 20—32.

Патофизиологические основы авиационной и космической фармакологии. Проблемы космической биологии. М., «Наука», т. XVII, 1971. Авт.: П. В. Васильев, В. Е. Белай, Г. Д. Глод, А. Н. Разумеев.

Петрова М. К. О роли функционально ослабленной коры головного мозга в возникновении различных патологических процессов в организме. Л., 1945.

Петровский Г. А. Клиническая фармакология. Киев, 1956.

Поплавский К. К. Об изменении радиочувствительности животных при введении наркотиков до облучения.— Тезисы докл. научн. конфер., посвященной 40-й годовщине Великой Октябрьской социалистической революции, по проблеме «Патогенез, клиника, терапия и профилактика лучевой болезни». Л., 1957, с. 62—63.

Применение эpsilon-аминокапроновой кислоты для терапии острой лучевой болезни у экспериментальных животных.— Материалы юбилейной научной сессии, посвященной 50-летию основания ЦНИРРИЛ., 1968, с. 123—125. Авт.: И. Поспишил, Е. Скала, З. Динстбир, П. Сланина.

Противолучевые свойства новых производных триптамина.— Тезисы докл. 2-й Всесоюзн. конференции по фармакологии противолучевых препаратов (20—24 ноября 1972 г.). М., 1972, с. 45—48. Авт.: М. В. Васин, В. В. Антипов, Н. Н. Суворов и др.

Пугачева Т. Н. Количественная характеристика эффективности противолучевой защиты при раздельном и сочетанном применении протекторов. Автореф. дис. канд. М., 1972.

Раева Н. В., Федотова М. М., Усачева И. Н. Один из вариантов комплексной терапии острой лучевой болезни у собак.— В кн.: Сборник рефератов по радиационной медицине за 1957 г. М., 1959, № 2, с. 31—32.

Радиозащитные свойства и токсичность некоторых метаболитов аминотиолов.— Материалы юбилейной научной сессии, посвящ. 50-летию основания института. ЦНИРРИ МЗ СССР. Л., 1968, с. 173—174. Авт.: Л. И. Танк, П. Г. Жеребченко, И. Г. Пустошник и др.

Радиозащитные свойства индолилалкиламиноэтанола.— «Радиобиология», 1971, № 11, с. 779—784. Авт.: М. В. Васин, В. В. Антипов, Н. Н. Суворов и др.

Распределение серы меркамина в органах и тканях облученных и необлученных животных.— «Мед. радиол.», 1961, № 6, № 5, с. 62—66. Авт.: С. Я. Арбузов, В. А. Богданов, И. Я. Некачалова, В. Н. Паталова, В. В. Петелина, Э. К. Шамова.

Распределение H<sup>3</sup>-мексамина в тканях мышей и собак при различных путях введения в организм.— Материалы 1-й Всесоюзной конференции «Фармакология противолучевых препаратов». М., 1970, с. 56. Авт.: В. С. Шашков, М. Ф. Меркулов, Н. Н. Суворов, А. В. Зия.

Раушенбах М. О., Чертков И. Л. Патогенетическое обоснование гемо- и миелотерапии острой лучевой болезни. М., «Медицина», 1965.

Реут Н. А. Изменение чувствительности к сердечным гликозидам при лучевой болезни.— Материалы научной сессии, посвящен-



- ной 40-летию БССР (Минский гос. мединститут). Минск, 1958, с. 197—199.
- Рогозкин В. Д., Белоусов Б. П., Евсеева Н. К. Радиозащитное действие цинистых соединений (амигдалин). М., Медгиз, 1963.
- Рогозкин В. Д., Сбитнева М. Ф. О профилактическом и лечебном действии витаминов группы В при острой лучевой болезни.— В кн.: Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М., Медгиз, 1960, с. 182—190.
- Рогозкин В. Д., Федоров В. П., Чертков К. С. О действии малых доз глюкокортикоидов при острой лучевой болезни.— «Мед. радиол.», 1967, т. 12, № 1, с. 89—91.
- Розен В. Б., Рогов А. А. К вопросу о роли системы гипофиз — кора надпочечников в происхождении изменений реактивности облученного организма.— «Мед. радиол.», 1959, т. 4, № 5, с. 28—34.
- Розин М. А. Цитологический анализ механизма влияния производных бензамидазола на неспецифическую устойчивость животных. Дис. докт. Л., 1967.
- Романцев Е. Ф. Радиация и химическая защита. М., Атомиздат, 1968.
- Русанов А. М. Фармакологическая характеристика и эффективность некоторых меркаптоаминов в профилактике лучевой болезни.— В кн.: Диагностика и лечение острых лучевых поражений. Женева, ВОЗ, 1962, т. 130, с. 359—363.
- Русанов А. М. Эффективность фармакологических веществ при экранировании части костного мозга у облученных животных.— Материалы юбилейной научной сессии, посвящ. 50-летию основания ЦНИРРИ. Л., 1968, с. 153—157.
- Русанов А. М., Новоселова Г. С. К фармакологии АЭТ.— «Фармакол. и токсикол.», 1965, № 28, с. 81—84.
- Русин В. Я. Влияние мышечной тренировки, адаптации к холоду и введения дибазола на неспецифическую сопротивляемость организма. Дис. докт. Л., 1969.
- Саксонов П. П. О некоторых особенностях в действии симпатомиметических аминов на рефлекторные функции центральной нервной системы облученных и десимпатизированных животных. В кн.: Проблема клинической биологии. М., «Наука», 1971, т. XIV, с. 65—69.
- Саксонов П. П., Антипов В. В., Давыдов Б. И. Очерки космической радиобиологии. Проблемы космической биологии. М., «Наука», 1968, т. IX.
- Саксонов П. П., Козлов В. А. Особенности фармакологического действия некоторых наркотиков при радиационных поражениях.— «Воен.-мед. ж.», 1968, № 10, с. 40—45.
- Саксонов П. П., Черненко Г. Т. Влияние меркамина на моторную функцию желудочно-кишечного тракта.— «Фармакол. и токсикол.», 1959, т. 22, № 6, с. 550—555.
- Сайдаковский Ю. Я. Влияние аминазина, промедола и димедрола на продолжительность барбитурового сна у здоровых животных и при лучевой болезни.— «Фармакол. и токсикол.», 1964, т. 27, № 1, с. 77—81.
- Семенов Л. Ф. О развитии острейшей формы лучевой болезни.— «Мед. радиол.», 1958, № 3, с. 70—77.
- Семенов Л. Ф. Испытание холинергических агентов в профилактике лучевой болезни млекопитающих.— «Мед. радиол.», 1958, т. 3, № 6, с. 58—61.



- Семенов Л. Ф. Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. Л., Медгиз, 1967.
- Смайлене А. А. Сравнительная фармакологическая характеристика алкилпроизводных цистаминна и цистеаминна, а также некоторых аминокислот. Автореф. дис. канд. Каунас, 1970.
- Смирнов А. Д. Изучение защитного действия цистаминна на лимфоидную ткань селезенки облученных крыс.— «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 78—81.
- Смирнова С. М., Мухин Е. А. Влияние изотиурониевых соединений на коронарный и легочный хеморефлекс.— «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1968, т. 178, с. 68—71.
- Сморodinцева Г. И. Влияние цистеаминна на химиорецепцию короткого клубочка.— «Мед. радиол.», 1958, № 3, с. 15—18.
- Сморodinцева Г. И. Влияние цистеинамина на дыхание и кровяное давление. (К механизму защитного действия цистеинамина.) — «Мед. радиол.», 1959, т. 4, № 7, с. 40—44.
- Сравнительное действие 5—6-метокситриптамина на дыхание и кровообращение у ненаркотизированных собак.— «Фармакол. и токсикол.», 1972, т. 35, № 1, с. 34—35. Авт.: В. С. Шашков, Б. В. Анисимов, С. П. Новикова, П. К. Ткаченко.
- Шашков А. М. Функциональные изменения в нервной системе под влиянием средств фармакологической защиты при радиационных поражениях.— «Фармакол. и токсикол.», 1961, № 24, с. 568—572.
- Шашков А. М. Состояние работоспособности у животных после облучения, адреналэктомии и применения противолучевых веществ.— «Фармакол. и токсикол.», 1965, т. 28, № 3, с. 347—351.
- Степанов М. Г. Влияние умеренно низкой температуры на действие некоторых фармакологических и токсических веществ. Дис. докт. Пермь, 1967.
- Страшинин А. И. Эффективность применения препаратов цистеина с целью профилактики лучевой болезни в клинике.— «Мед. радиол.», 1957, т. 2, № 3, с. 52—54.
- Стрелин Г. С. Об особенностях лучевой болезни при частичном или неравномерном облучении организма и возможностях применения аутотрансплантации костного мозга в этих условиях.— «Радиобиология», 1967, т. 7, вып. 5, с. 751—765.
- Стрелков Р. Б. Сравнительное изучение механизма действия протекторов класса индолилалкиламинов и аминотиолов. Дис. докт. Сухуми, 1967.
- Стрелков Р. Б. О диапазоне радиозащитных доз мексаминна.— «Фармакол. и токсикол.», 1968, № 31, с. 98—101.
- Стрелков Р. Б., Кавтарадзе К. Н. К вопросу о различии в механизме защитного действия бета-меркаптоэтиламина и мексаминна.— «Радиобиология», 1966, т. 6, вып. 5, с. 768—769.
- Стрелков Р. Б., Парасочко Л. А. О центральном компоненте в механизме противолучевого действия мексаминна и бета-меркаптоэтиламина.— «Фармакол. и токсикол.», 1967, № 30, с. 615—618.
- Стрельников Ю. Е., Жеребченко П. Г., Танк Л. И. Влияние некоторых фармакологических веществ на токсичность и радиозащитное действие серосодержащих протекторов.— «Радиобиология», 1969, т. 9, вып. 4, с. 553—557.
- Сухинина Г. П. Фармакология 1-(индолил-3)-2-алкиламиноалканов. Дис. канд. М., 1972.



- Танк Л. И. Влияние цистамина на моторную функцию желудочно-кишечного тракта.— Материалы IX Всесоюзн. фармак. конф. Свердловск, 1961, с. 261—264.
- Танк Л. И. Влияние цистамина на изолированный отрезок тонкого кишечника.— «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 237.
- Танк Л. И., Кузнецов В. И. Изменение сердечно-сосудистой системы под влиянием аминотиолов. Обзор литературы.— «Мед. радиол.», 1964, № 9, с. 56—62.
- Тарханов И. Р. О физиологическом действии X-лучей на центральную нервную систему.— «Больничная газета Боткина», 1896, № 33.
- Тарусов Б. Н. Первичные процессы лучевого поражения. М., Атомиздат, 1962.
- Тенцов Г., Сахитчиев А., Балуев С. Изменение веса белых крыс после облучения целого организма смертельными дозами рентгеновых лучей.— «Вестн. рентгенол. и радиол.», 1955, № 4, с. 27—33.
- Титов А. В. К вопросу о поведении  $S^{35}$ -цистамина в организме животных.— «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 11, с. 87—92.
- Титов А. В. Распределение цистамина в органах при внутрибрюшинном введении.— «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 101—106.
- Титов А. В. Метаболизм серосодержащих радиопротекторов. Автореф. Дис. докт. Л., 1971.
- Тиунов Л. А., Васильев Г. А., Вальдштейн Э. А. Противолучевые средства. М.—Л., «Наука», 1964.
- Тиунов Л. А., Васильев Г. А., Парибок В. П. Противолучевые средства. М.—Л., Медгиз, 1961.
- Тихомирова М. В., Яковлев В. Г., Климова Р. А. О противолучевой активности диаммонийамидотиофосфата.— «Радиобиология», 1971, № 11, с. 533—537.
- Тихонин И. Я., Касьянов И. С., Ваганова Н. Т. Влияние наркоза и оперативного вмешательства на органах брюшной полости на течение лучевой болезни.— Труды Всесоюзн. конф. по медицинской радиологии (клиника и терапия лучевой болезни). М., 1957, с. 91—96.
- Тихонов К. Б. Рентгенологический метод в изучении влияния защитных препаратов на кровеносные лимфатические сосуды.— «Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова», 1962, т. 141, с. 209—212.
- Тринчер К. С., Мозжухин А. С. Корреляция между интенсивностью обмена веществ радиочувствительного органа и эффективной дозой радиопротектора.— «Радиобиология», 1963, т. 3, вып. 4, с. 626—627.
- Трошин Л. С. Проблема клеточной проницаемости. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1956.
- Успенский В. И. Гистамин. М., Медгиз, 1963.
- Фарбер В. Б. О стимуляции гемопоэза при острой лучевой болезни.— «Мед. радиол.», 1957, т. 2, № 3, с. 40—46.
- Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта обезьян-макак при различных путях введения цистамина (по данным рентгенологического исследования).— Тезисы докл. на 2-й Всесоюзной конф. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 14. Авт.: К. А. Зейтунян, В. В. Знаменский, В. Г. Симовонян, Л. Ф. Семенов.



Химические средства профилактики острой лучевой болезни.— «Успехи химии», 1959, т. 28, вып. 12, с. 1488—1522. Авт.: Ф. Ю. Рачинский, А. С. Мозжухин, Н. М. Славчевская, Л. И. Танк.

Хитров Н. К., Голиков В. Я., Вознесенский Б. Б. Неспецифическая сенсibilизация (рентгеновское облучение) и изменения чувствительности адрен- и холинергических структур.— Труды I Моск. мед. ин-та, 1966, т. 45, с. 239—252.

Чеботарев Д. Ф. Принципы и практика применения лекарственных средств в педиатрии.— В кн.: Лекарственная терапия в пожилом и старческом возрасте, Киев, 1968, с. 5—18.

Чеботарев Е. Е. Комплексное лечение острой лучевой болезни. Киев, «Наукова думка», 1965.

Черепков Е. М. Влияние некоторых веществ на токсичность и радиозащитные свойства мексамина. Дис. канд. М., 1973.

Черкес А. И. О реакции организма на лекарства и яды при некоторых патологических состояниях.— В кн.: Современные вопросы медицинской науки. М., Медгиз, 1951.

Черненко Г. Т. К фармакологии меркамина.— Труды Всесоюз. конф. по мед. радиологии. Клиника и терапия лучевой болезни. М., 1957, с. 77—82.

Черненко Г. Т. Меркамин. (Обзор).— «Мед. радиол.», 1964, т. 9, № 4, с. 65—70.

Шашков В. С. Фармакологические свойства радиозащитных средств при их раздельном и комбинированном применении.— Материалы VII научной конф. по проблеме «Лучевая болезнь». Л., 1966, с. 252—257.

Шашков В. С., Анисимов Б. В. Фармакологические свойства средств лекарственной профилактики радиационных поражений.— В кн.: Проблемы космической биологии. Т. 14. М., «Наука», 1971, с. 102.

Шашков В. С., Васин М. В., Саксонов П. П., Козлов В. А. Фармакологические свойства радиозащитных средств. (Обзор).— «Фармакол. и токсикол.», 1967, т. 30, № 1, с. 109—118.

Шашков В. С., Пыхтина А. А., Зия А. В. Общее действие и токсичность мексамина и его некоторых комбинаций.— В кн.: Некоторые актуальные вопросы биологии и медицины. Вып. 2. М., 1970, с. 30—34.

Фармакологическое действие мексамина при различных путях его введения в организм интактных собак.— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 3, с. 278. В. С. Шашков, С. П. Новикова, Б. В. Анисимов, П. А. Ткаченко.

Шашков В. С., Федосеев В. М. Противолучевая активность новых изотиурониевых производных.— «Мед. радиол.», 1961, т. 6, № 7, с. 25—29.

Шашков В. С., Федосеев В. М., Горелова Н. В. и др. О радиозащитной активности некоторых изотиурониевых производных.— «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 123.

Шашков В. С., Анисимов Б. В., Новикова С. П. О переносимости радиопротекторов при повторных введениях.— Материалы 1-й Всесоюзной конференции «Фармакология противолучевых препаратов». М., 1970, с. 5.

Эйдус Л. Х. Физико-химические основы радиобиологических процессов и защита от излучений. М., Атомиздат, 1972.

Яковлев В. Г., Иванов И. И. О химической защите животных от



- действия рентгеновых лучей.— «Мед. радиол.», 1958, т. 3, № 5, с. 14—17.
- Яковлев В. Г., Исупова Л. С. К вопросу о механизме радиозащитного действия некоторых тиоловых соединений.— В кн.: Химическая защита организма от ионизирующих излучений. М., Атомиздат, 1960, с. 43—48.
- Ярмоненко С. П. Противолучевая защита организма. М., Атомиздат, 1969.
- Ярмоненко С. П., Иванов В. Н. Действие средств химической защиты в условиях фракционированного облучения. 5. Сравнительное изучение радиорезистентности животных и их устойчивости к токсическому действию протекторов в связи с подбором оптимальной радиозащитной дозировки.— «Радиобиология», 1968, № 8, с. 725—730.
- Ярмоненко С. П. Анализ механизма действия противолучевых средств в аспекте их практического применения. (О защитном действии препаратов при введении в прямую кишку).— «Мед. радиол.», 1964, № 9, с. 66—71.
- Ярмоненко С. П., Шашков В. С., Костяновский Р. Г. Химические средства профилактики радиационных поражений.— В кн.: Итоги науки. Фармакология и токсикология. М., 1964, с. 110.
- Alexander P., Bacq Z., Cousens S. e. a. Mode of action of some substances which protect against the lethal effects of X rays.— «Rad. Res.», 1955, v. 2, p. 392.
- Akerfeldt S. Further studies on S-substituted Phosphothiolic acids. II. Synthesis and certain properties of some potential antiradiation drugs.— «Acta chem. scand.», 1962, v. 16, p. 1897.
- Akerfeldt S. Cysteamine S-phosphoric acid.— «Acta Chem. Scand.», 1960, v. 14, p. 1980.
- Anderson D. R., Joseph B. J. Radiation effects on aqueous solutions of S-(2-aminoethyl) thiuronium salts.— «Rad. Res.», 1959, v. 10, p. 507—514.
- Andrews W. H. H., Butterworth K. R. The vascular action of 5—hydroxytryptamine on the canine liver.— «J. Physiol.» (London), 1958, v. 141, p. 38.
- Andrews J. R., Sneider S. E. The modification of the radiation response.— «Am. J. Roentgenol.», 1959, v. 81, p. 485.
- Ashwood-Smith M. J. The radioprotective action of dimethyl sulphoxide and various other sulphoxides.— «Intern. J. Rad. Biol.», 1961, v. 3, p. 41.
- Ashwood-Smith M. J. Radioprotective and cryoprotective properties of dimethyl sulfonide in cellular systems.— «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1967, v. 141, Art. 1, p. 45.
- Bacq Z. M. Efficacité et absence de toxicité de la cystamine en ingestion chez le rat.— «Bull. Acad. Roy. Med. Belg.», Vith series, 1956, p. 121.
- (Bacq Z., Alexander P.) Бак З., Александер П. Основы радиобиологии. Пер. с англ. М., Изд-во иностр. лит., 1963.
- Bacq Z. M., Alexander P. Fundamentals of Radiology. 1st edition, London, 1955.
- Bacq Z., Fischer P., Pirotte M. Metabolisme de la cystamine et de la cystinamine chez le lapin.— «Arch. Intern. Physiol.», 1952, v. 60, p. 535.



- (Bacq Z.) Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1968.
- Bacq Z., Herve A., Lecomte I. e. a. Protection contre le rayonnement X par la  $\beta$ -mercaptoethylamine.—«Arch. Intern. Physiol.», 1951, v. 59, p. 442.
- Bacq Z., Ponlot R. Toxicité chronique de la cystamine.—«C. R. Soc. Biol.», 1955, v. 149, p. 2012.
- Baruk H., Launay J., Berges J. e. a. newropsychiques chez l'animal.—«Ann. Med. Psychol.» (Paris.), 1958, v. 1, p. 11.
- Beccari E., Bianchi C., Felder E. Chemisch-physikalische pharmakologische und klinische Untersuchungen über  $\beta$ -mercaptoahetylamin, besonders im Hinblick auf die Bleivergiftung.—«Arzneimittel-Forsch.», 1955, Bd 5, S. 421.
- Berget B., Blaschko H. The oxidation of cytamine and homocystamine by mammalian enzymes.—«Brit. J. Pharmacol. Chemother.», 1957, v. 12, p. 513.
- Bertaccini G., Zamboni P. The relative potency of 5-hydroxytryptamine like substances.—«Arch. Intern. Pharmacodyn.», 1961, v. 133, p. 138.
- Bez B. V., Booz G. Influence de la cystéamine et de la cystamine sur les thymocytes in vitro.—«C. R. Soc. Biol.», 1957, v. 151, p. 190.
- Betz E. H., Lelievre P., Smoliar V. Protective effectiveness of some sulphur-containing substances and oxygen uptake in the rat.—«Intern. J. Rad. Biol.», 1967, v. 12, p. 163—168.
- Betz E., Mewissen D., Lelievre P. Protective effectiveness of cystamine versus delay of exposure, body temperature and protein linkage.—«Intern. J. Rad. Biol.», 1962, v. 4, p. 231.
- Blair H. A. Formulation of the injury, life span, dose Relations for ionizing radiations. I. Application to the Mouse.—University of Rochester Report, K.UR-206, 1952.
- Blair H. A. Formulation of the injury, life span, dose Relation for ionizing radiations. II. Application to the Guinea pig, rat and dog.—University of Rochester Report, UR-207, 1952.
- (Bond V. P., Flidner T., Archambeau D.) Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1971, с. 286.
- (Bond V. P., Sugahara M. D.) Бонд В., Сугахара Т. (под. ред.). Сравнительная и видовая радиочувствительность. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1974, с. 262.
- Bracco M., Curti P. C. The vasoconstrictor factor of platelets.—«Experimentia», 1954, v. 10, p. 71.
- Bradford R. H., Shapira R., Doherty D. G. Selective intracellular binding of radiation protective agents by mammalian tissues.—«Fed. Proc.», 1957, v. 16, p. 157.
- Bulle P. H. Chlorpromazine and reserpine prevention of myocardial damage by histamine and serotonin.—«Science», 1957, v. 126, p. 24—26.
- Burdick K. H. Effect of anesthetic agents on rats following whole body irradiation.—«Cur. Res. Anesth. Analg.», 1953, v. 35, p. 319.
- Cavallini D., De Marco C., Mondowi B. Cystaldimine: the product of oxidation of cystamine by diamine — oxidase.—«Biochem. Biophys. Acta», 1957, v. 24, p. 353.
- Chapman W. H., Cronkite E. P. Further studies of the beneficial effect of glutathione on X — irradiated mice.—«Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 1950, v. 75, p. 318.



- Chapman W., Sipe C., Eltzholtz D., Cronkite E., Chambers F. Sulfhydryl-containing agents and the effects of ionizing radiations. I. Beneficial effect of glutathione injection on X-ray induced mortality rate and weight loss in mice.—«Radiology», 1950, v. 55, p. 865.
- Charlier R. Effects of cysteamine and cysteine on cardiac output and oxygen content of venous blood.—«Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 1954, v. 86, p. 290.
- Crough B., Overman R. Chemical protection against X — irradiation death in primates, a preliminary report.—«Science», 1957, v. 125, p. 1092.
- (Cronkite E. P., Bond V. P.) Кронкайт Е. П., Бонд В. П. Действие ионизирующей радиации на организм человека. Пер. с англ. М., Медгиз, 1960.
- Cronkite E., Brecher G., Chapman W. Mechanisms of protective action of glutathione against wholebody irradiation.—«Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 1951, v. 76, p. 396.
- Cronkite E. P., Tullid J. L., Tessmer C., Ullrich T. W. Failure of folic acid to influence lethal radiation illness in swine.—«Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 1950, v. 73, p. 496.
- (Davidson G. O.) Давидсон Г. О. Биологические последствия общего гамма-облучения человека. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1960.
- Del Greco F., Masson G. M. C., Corcoran A. C. Renal and arterial effects of serotonin in the anesthetized rat.—«Am. J. Physiol.», 1956, v. 187, p. 509.
- Della Bella D., Bacq Z. Action de la cysteamine sur le coeur isolé de grenouille et sur la effect de l'excitation vagale chez la tortue.—«Arch. exp. Path. Pharmacol.», 1953, v. 219, p. 366.
- Denko C. W., Goodman R. M., Miller R., Donovan T. Distribution of dimethyl sulfoxide- S in the rat.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.». Biological actions of methylsulfoxide, 1967, v. 141, part 1, p. 77.
- Di Stefano V., Klahn J. J., Leary D. E. The pharmacological effects of some radioprotective agents in mice.—«Rad. Res.», 1962, v. 17, p. 792—800.
- Di Stefano V., Korn P. S., Leary D. E. The blood pressure effects of 3-aminopropyl-N<sup>1</sup>-methyl isothiuronium bromide hydrobromide in the cat.—«J. Pharmacol. Exp. Ther.», 1961, v. 133, p. 341.
- Di Stefano V., Leary D. E., Doherty D. G. The pharmacology of  $\beta$ -aminoethyl-isothiuronium bromide in the cat.—«J. Pharmacol. Exp. Ther.», 1956, v. 117, p. 425.
- Di Stefano V., Leary D. E., Little K. D. The pharmacological effects of some congeners of 2-aminoethylisothiuronium bromide (AET).—«J. Pharmacol. Exp. Ther.», 1959, v. 126, p. 158.
- Distribution of cysteamine — <sup>35</sup>S in the sub-cellular particles of the organs of the rat.—«Intern. J. Rad. Biol.», 1962, v. 4, p. 371. Aut.: B. Mondovi, L. Tentori, C. De Marco, D. Cavallini.
- Distribution du soufre radioactif apres injection intraperitoneale a la souris de benzoate de S<sup>35</sup> mercaptoethylamine.—«Biochim. Biophys. Acta», 1954, 21, p. 233. Aut.: W. Verly, Z. Bacq, P. Rayet, M. Urbain.
- Dixon W. J., Mood A. M. A method for obtaining and analysing sensitivity data.—«J. Am. Stat. Ass.», 1948, v. 43, p. 109.



- Doherty D., Burnett W. Protective effects of S,  $\beta$ -aminoethylisothiuronium Br. HBr and relation death in mice.—«Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 1955, v. 89, p. 312.
- (Doherty D.) Доэрти Д. Радиационная защита и восстановление. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1964.
- Doherty D. G. Radiation protection and recovery. London, 1960, p. 45.
- Doherty D., Burnett W., Shapira R. Chemical protection against ionizing radiation. II. Mercaptoalkylamines and related compounds with protective activity.—«Rad. Res.», 1957, v. 7, p. 13.
- Doherty G., Shapira R., Burnett W. Synthesis of aminoalkylisothiuronium salts and their conversion to mercaptoalkylguanidines and thiazolines.—«J. Am. Chem. Soc.», 1957, v. 79, p. 5667.
- Doult J., Du Bois K. Effects of central nervous stimulants on X-ray lethality.—«Fed. Proc.», 1953, v. 12, p. 316.
- Dowdy A. H., Bennet L. R., Chastian S. M. Protective action of anoxic anoxia against total body roentgen irradiation of mammals.—«Radiology», 1950, v. 55, p. 879.
- Durkovsky J., Siracka-Vesela E. Klinische Applikation von Cysteamin bei «Strahlungskrankheit». «Neoplasma» (Bratislava), 1958, Bd 4, S. 417.
- Effect of serotonin of renal vascular resistance and urine flow rate.—«Federation Proc.», 1958, v. 17, p. 42. Aut.: D. A. Emanuel, J. Scott, R. Collins, F. J. Haddy.
- Eldjarn L., Hygaard O. Cysteamine-cystamine, intestinal absorption, distribution among various organs and excretion.—«Arch. Intern. Physiol.», 1954, v. 52, p. 476.
- Eldjarn L., Pihl A. Studies on the formation of mixed disulphides of biological importance.—«Acta Chem. Scand.», 1956, v. 10, p. 1054.
- Eldjarn L., Pihl A. On the mode of action of X-ray protective agents. I. The fixation in vivo of cystamine and cysteamine to proteins.—«J. Biol. Chem.», 1956, v. 223, p. 41.
- Eldjarn L., Pihl A. On the mode of action X-ray protective agents. II. Interaction between biologically important thiols and disulphides.—«J. Biol. Chem.», 1957, v. 225, p. 499.
- Effects neuropsychiques chez l'animal de quelques derives indoliques: serotonine, tryptamine, acide- $\beta$ -indolacetiques et indol.—«Ann. Med. psychol.», (Par.), 1958, part 116, p. 115—125. Aut.: H. Baruk, I. Launay, I. Berges e. a.
- Enzymatic measurement of the radioprotective activity of chemical agents.—«Toxic. Appl. Pharmacol.», 1961, v. 3, N 3, p. 267—277. Aut.: B. E. Hietbrink, A. B. Raymund, G. R. Zins, K. P. Du Bois.
- Erspamer V. Observations on the metabolism of endogenous 5-Hydroxytryptamine (Enteramine) in the rat.—«Experientia», 1954, v. 10, p. 471.
- Erspamer V., Correal P., Fiors-Donati L. Pharmacodynamic and biochemical responses to 5-hydroxytryptamine (Enteramine) of rats treated chronically with the substance.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1956, v. 106, p. 122.
- Fiore-Donati L., Erspamer V. Studies on the nephrotoxicity of 5-hydroxytryptamine (enteramine) in the rat.—«Am. J. Pathol.», 1957, v. 33, 5, p. 895.
- Fischer P., De Landtscheer L., Lecomte J. Teneur du sang et des tissus en glutathion reduit après irradiation total par rayons X, à des doses léthales.—«Bull. Soc. Chim. Biol.», 1954, v. 32, p. 1009.



- Fischer P., Goutier-Pirotte M. Metabolisme de la cysteamine chez le lapin et le chien.—«Arch. Intern. Physiol.», 1954, v. 62, p. 76.
- Friedberg F., Farber H., Greenberg D. M. The distribution pattern of sulfur-labeled methionine in the protein and the free aminoacid fraction of tissues after intravenous administration.—«J. Biol. Chem.», 1948, v. 173, p. 355.
- Further studies on modification of sensitivity to X-ray by cysteine.—«Proc. Soc. Expl. Biol. and Med.», 1950, v. 73, N 1, p. 18. Aut.: H. M. Patt, D. E. Smith, E. B. Tyree, R. L. Straube.
- Gabriel S. Über Amidomercaptan.—«Ber. Dtsch. chem. ges.», 1889, Bd 22, S. 1137.
- Gaddum J. H., Webb C. O., Silver A., Swan A. A. B. 5-Hydroxytryptamine pharmacological action and destruction in perfused lungs.—«Quart. J. Exp. Physiol.», 1953, v. 38, p. 255.
- Gaitonde M. K., Richter D. The uptake of  $^{35}\text{S}$  into rat tissues after injection of ( $\text{S}^{35}$ ) methiomine.—«Biochem. J.», 1955, v. 59, p. 690.
- Gessner P. K., Khairallah P. A., Mclsaak W. M., Rage I. H. The relationship between the metabolic fate and pharmacological actions of serotonin, bufotenine and psilocybin.—«Pharmacol. exp. Ther.», 1960, v. 130, p. 126.
- Gessner P. K., Mclsaak W. M., Rage I. H. Pharmacological actions of some methoxyindolilalkylamines.—«Nature», 1961, v. 190, p. 179.
- Goffart M. Mode d'action de la cystamine et de la cystamine au niveau de la medullo-surrenale.—«Arch. Intern. Physiol.», 1955, v. 63, p. 500.
- Goffart M., Della Bella D. Action de la cysteamine et de la cystamine sur la jonction neuro-musculaire.—«Arch. Intern. Physiol.», 1954, v. 62, p. 455.
- Goldie H., Tarleton G. J., Hahn R. F. Effect of pretreatment with cysteine on survival of mice exposed to external and internal irradiation.—«Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 1951, v. 77, p. 790.
- Gray J., Trw J., Jensen H. Protective effect of serotonin and parasmnopropiophenon against lethal doses of X-irradiation.—«Proc. Soc. exp. Biol. Med.», 1952, v. 80, p. 604.
- Hanna C., Colclough N. Toxicity and tolerance studies on AET.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1963, v. 142, p. 510.
- Hedinger Chr., Langemann H. Nierenschädigungen mit Rindennekrosen bei Ratten unter Behandlung mit 5-Oxytryptamin.—«Schweiz. Med. Wschr.», 1955, Bd 85, S. 541.
- Heiffer M., Mundy R., Mehlman B. The pharmacology of radioprotective chemicals. On some of the effects of beta-mercaptoethylamine (MEA) and cystamine in the rat.—«Rad. Res.», 1962, v. 16, p. 165.
- (Herve A.) Херве А. Применение цистеамина и цистаминна при рентгенорадиотерапии.—В кн.: Вопросы радиобиологии. Пер. с англ. М., Изд. иностр. лит., 1956, с. 371.
- Heuwieser H. Die Behandlung des strahlenkaters mit sulfhydrylkörpern und ihre Problematik.—«Strahlentherapie», 1954, Bd 95, S. 330.
- (Hollander Ph. B.) Холлендер А. (ред.). Радиобиология. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1960.
- Hollander Ph. B. Subcellular mechanisms and biophysical indicators of radiation induced injury.—«Aerosp. Med.», 1964, v. 35, p. 271.
- Huber R., Spode E. Biologisch—chemischer Strahlenschutz. Berlin, Akademie-Verlag, 1961, 1963, v. 1—2.

Hulse E. V. The  
tion by irrad  
Jackson R., Blo  
promote gro  
cystine and  
Jacobson L. O.  
covery fro  
Jacobson L. O.  
in recovery  
p. 315.  
Jacobson L. O.  
mals.—«An  
(Jacobson L. C  
чений на  
тия. Под  
с. 251.  
Jacobus D. P.,  
«Military  
Kaluszyner A.,  
noalkylathi  
radiation.—  
Karlsberg P.,  
cologic ag  
p. 772.  
Kelly J., Herri  
latent der  
protectant  
tissues.—  
Kelly M., Rab  
Toxicity a  
«J. Pharr  
Khym J. X.,  
transguan  
lithiour  
«J. Am.  
Kimball A. V.  
against  
compound  
Res.», 19  
Knott D. H.  
compound  
J. Physi  
Koch R., M  
Strahler  
Koch R., S  
vergiftu  
Beitrag  
Sulphyc  
p. 428.  
Koch R., S  
an β  
Forsch  
Koffer E.,  
dell'ac  
Biol. S



- Hulse E. V. The acute toxic effects of cysteamine and their modification by irradiation.—«Intern. J. Rad. Biol.», 1963, v. 6, p. 323.
- Jackson R., Bloch R. Does bis (2-aminoethyl) disulfide (cystamine) promote growth in the rat limited to an inadequate intake of cystine and methionin? — «J. Biol. Chem.», 1936, v. 113, p. 135.
- Jacobson L. O., Simmons E. L., Marks E. K., Eldredge J. H. Recovery from radiation injury.—«Science», 1951, v. 113, p. 510.
- Jacobson L. O. Evidence for a human factor (or factors) concerned in recovery from radiation injury.—«Cancer. Res.», 1952, v. 12, p. 315.
- Jacobson L. O. Modification of radiation injury in experimental animals.—«Am. J. Roentgen.», 1954, v. 72, p. 543.
- (Jacobson L. O.) Джекобсон Л. О. Действие ионизирующих излучений на кровь и кроветворные органы.—В кн.: Радиобиология. Под ред. А. М. Холлендера. Пер. с англ. М., Медгиз, 1960, с. 251.
- Jacobus D. P., Dacquist M. P. Anti-radiation drug development.—«Military Med.», 1961, v. 126, p. 698.
- Kaluszyner A., Czerniak P., Bergman E. D. Thiazolidines and Aminoalkylthiosulfuric acids as protecting agents against ionizing radiation.—«Rad. Res.», 1961, v. 14, p. 23.
- Karlsberg P., Elliott H. W., Adames J. E. Effects of various pharmacologic agents on cerebral arteries.—«Neurology», 1963, v. 13, p. 772.
- Kelly J., Herrington K., Ward S., Meister A., Friedman O. Studies on latent derivatives of aminoethanethiols as tially selective cytoprotectants. II. In vivo distribution of cysteamine liberated in rat tissues.—«Cancer Res.», 1967, v. 27, p. 137.
- Kelly M., Rall D., Trivers G., O'gara R., Zubrod C. Action of AET. Toxicity and protective effect against nitrogen mustard toxicity.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1960, v. 129, p. 218.
- Khym J. X., Shapira R., Doherty D. G. Ion exchange studies of transguanylation reactions. I. Rearrangement of S, 2-aminoethylisothiourides to 2-mercapto-ethylguanidine and 2-aminothiazoline.—«J. Am. Chem. Soc.», 1957, v. 79, p. 5663.
- Kimball A. W., Burnett W. T., Doherty D. G. Chemical protection against ionizing radiation. I. Sampling methods for screening compounds in radiation protection studies with mice.—«Rad. Res.», 1957, v. 7, p. 1.
- Knott D. H., Overman R. R. Cardiovascular effects of radioprotective compounds beta-amino-ethylisothiuronium Br-HBr (AET).—«Am. J. Physiol.», 1961, v. 201, p. 667.
- Koch R., Melching H. Der gegenwärtige Stand der chemischen Strahlenschutzforschung.—«Med. Klinik», 1959, v. 54, p. 1635.
- Koch R., Schwarze W. Die Hemmung der  $\alpha$ -Naphthylthioharnstoffvergiftung durch Cysteamine und seine Derivate (Zugleich ein Beitrag zur Toxikologie und Strahlenschutzwirkung dieser Sulfhydrylkörper) — «Arch. exp. Path. Pharmacol.», 1955, v. 225, p. 428.
- Koch R., Schwarze W. Toxikologische und chemische Untersuchungen an  $\beta$ -Aminoäthylisothiuronium Verbindungen.—«Arzneimittelforsch.», 1957, v. 7, p. 576.
- Koffer E., Baldini G., Baldoli E. Primi dati sull'azione protettiva dell'acido tiocistico di fronte ai raggi roentgen.—«Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.», 1958, v. 33, p. 408.



- Kollmann G., Shapiro B., Schwartz E. The mechanism of action of AET. V. The distribution and the chemical forms of 2-mercaptoethylguanidine and bis (2-guanidoethyl) disulfide given orally in protective doses to mice.—«Rad. Res.», 1963, v. 20, p. 17.
- Kveder S., McIsaac W. M. The metabolism of Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) and 5-methoxytryptamine.—«J. Biol. Chem.», 1961, v. 236, p. 3214.
- Landendorff H., Koch R. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. VI. Mitteilung. Über die Absterbeordnung röntgenbestrahlter Mäuse, die Unterschiede des Geschlechtes und den Einfluss der Keimdrüsen auf die Strahlenempfindlichkeit. Mit 3 Abbildungen.—«Strahlentherapie», 1954, v. 94, H. 2, S. 250.
- Landendorff H., Koch R. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XVIII. Mitt. Die Wirkung Zentralerregender Pharmaka auf das bestrahlte Tier.—«Strahlentherapie», 1957, Bd. 102, S. 5.
- Langham W. H., Broons P. M., Grahn D. Radiation Biology and space environmental parameters in manned. Spacecraft design and operations.—«Aerospace Med.», 1965, v. 36, sec. II.
- Lecomte J. Propriétés pharmacodynamiques de la cystinamine.—«Arch. Intern. Physiol.», 1952, v. 60, p. 179.
- Lecomte J. Cystéamine et médullo-surrénale.—«Arch. Intern. Physiol.», 1954, v. 62, p. 431.
- Lecomte J. Propriétés antihistaminiques des dérivés décarboxylés de la Cysteine (cystéamine et cystamine).—«Arch. Intern. Physiol. Bioch.», 1955, v. 63, p. 291.
- Lecomte J. Activité histamino-libératrice du S-β-amino ethylisothiuronium (AET) chez le rat.—«Arch. Intern. Physiol. Bioch.», 1964, v. 72, p. 510.
- Lecomte J., Bacq Z. M. Propriétés vasomotrices de la 2-mercaptoéthylguanidine (MEG) chez le rat.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1965, v. 158, p. 480—497.
- Lelièvre P. Une méthode de dosage chimique de la cystéamine dans les milieux biologiques.—«Bull. Soc. Chim. Biol.», 1959, v. 41, p. 1207.
- Lelièvre P. Action de la cystéamine sur la phosphoglyceraldéhyde-déshydrogénase et l'hoxokinase.—«C. R. Soc. Biol.», 1959, v. 153, p. 1879.
- Lelièvre P. Action de la cystéamine et de la cystamine sur la glycolyse anaérobie et la consommation d'oxygène tissulaires.—«C. R. Soc. Biol.», 1960, v. 154, p. 466.
- Lelièvre P., Betz E. Variations de la teneur des tissus en cystéamine libre et finie après injection de cette substance.—«C. R. Soc. Biol.», 1959, v. 153, p. 181.
- Limperos G. Alteration of the mortality of roentgen irradiated mice by chemical means.—«Am. J. Roentgenol.», 1952, v. 67, p. 810.
- Maisin J. Influence des radiosensibilisateurs et des radioprotecteurs sur la réponse des cancers au traitement radiologique.—«Rev. Franc. Clin. Biol.», 1964, v. 9, p. 437.
- Maisin J. R., Doherty D. G. Chemical protection against radiation damage.—«Fed. Proc.», 1960, v. 19, p. 356.
- Maisin J. R., Dinjic A., Maisin H. E. Importance de la protection de la région hépatique chez les rats soumis à une dose mortelle de rayons. X. Essai d'interprétation.—«C. R. Soc. Biol.», 1954, v. 148, p. 611.



- Maisin J. R., Léonard A. Etude autoradiographique de la localisation de l'AET dans les tissus de la souris.—«C. R. Soc. Biol.», 1963, v. 157, p. 203.
- Maisin J., Maisin H., Dunjic A. Influence de l'injection de mercaptoethylamine avant l'irradiation sur la survie des animaux injectés après l'irradiation d'une suspension de moelle osseuse.—«C. R. Soc. Biol.», 1954, v. 148, p. 1293.
- Maisin J., Matterin G., Fredman-Manduzio A., Van den Porren L. Reduction of short and longterm radiation lethality by mixtures of chemical protectors.—«Rad. Res.», 1968, v. 35, p. 26.
- (Mathe G.) Mate Ж. Пересадка костного мозга при общем облучении человека. (Доклад на симпозиуме, посвященный вопросам клиники, профилактики и лечения осложнений при лучевой терапии. Сентябрь, 1961). Пер. с франц.—«Мед. радиол.», 1962, т. 7, № 2, с. 49—54.
- Maxwell G., Kneebone G. The effect of a radio-protective drug (s-2-amino ethyl) thiuronium bromide hydrobromide) upon the general and coronary hemodynamics and metabolism of intact dog.—«Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.», 1944, v. 42, p. 601.
- Melville G., Leffingwell Y. T. Toxic and protective effects of AET upon normal and irradiated female rats.—«Brit. J. Radiol.», 1962, v. 35, p. 563.
- Mitchell H. The substitution of diethio—ethylamine (cystine amine) for cystine in the diet of the white rat.—«J. Biol. Chem.», 1935, v. 111, p. 699.
- Mole R., Philpot J., Hodges C. Reduction in lethal effect of X-irradiation by pretreatment with thiourea or sodium ethane—dithiophosphonates.—«Nature», 1950, v. 166, p. 515.
- Moos W. S., Kim S. E. The dose reduction factor produced by topically applied dimethyl sulfonide.—«Experimentia», 1968, v. 24, p. 450.
- Mundy R., Heidder M. The pharmacology of radioprotectant chemicals. General pharmacology of  $\beta$ -mercaptoethylamine.—«Rad. Res.», 1960, v. 13, p. 381.
- Mundy R., Heiffer M., Leitheit H. Blood and urine sulfhydryl and disulfide levels after large doses of beta-mercaptoethylamine (MEA) or cystamin.—«Rad. Res.», 1961, v. 14, p. 421.
- Mundy R. L., Heiffer M. H., Mehlman B. Mechanism of Beta-mercaptoethyl-amine-induced Hypotension in the dog. (Abstract).—«Rad. Res.», 1961, v. 14, p. 488.
- Mundy R., Heiffer M., Mehlman B. The pharmacology of radioprotectant chemicals. Biochemical changes in the dog following the administration of beta-mercaptoethylamine (MEA).—«Arch. Intern. Pharmacodyn.», 1961, v. 130, p. 354.
- Mundy R., Heiffer M., Mehlman B. Mechanism of beta-mercaptoethylamine-induced hypotension in the dog.—«Am. J. Physiol.», 1963, v. 204, p. 997.
- Nelson A., Hertzberg O., Henricsson J. The protective effect of cysteamine at fractionated irradiation. I. Lethality up to 30 days after first irradiation.—«Acta Radiol.» (new series), 1963, v. 1, p. 471.
- Newsome J., Knott D., Overman R. Radioprotective effects of  $\beta$ -amino-ethylisothiuronium Br. Hbr in the dog.—«Rad. Res.», 1962, v. 17, p. 847.



- Page I. H. The vascular action of natural serotonin, 5- AND 7-hydroxytryptamine and tryptamine.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1952, v. 105, p. 58.
- Patt H. Protective mechanisms in ionizing radiation injury.—«Physiol. Rev.», 1953, v. 33, p. 35.
- Radiation dose reduction by cysteine.—«J. Cell. Comp. Physiol.», 1953, v. 42, p. 327. Aut.: H. Patt, S. Mayer, R. Straube, E. Jackson.
- Patt H., Tyree E., Straube R., Smith D. Cysteine protection against X-irradiation.—«Science», 1949, 110, p. 213.
- Pihl A., Eldjarn L. Pharmacological aspects of ionizing radiation and of chemical protection in mammals.—«Pharmacol. Rev.», 1958, v. 10, p. 437.
- Politoff A., Macri F. Pharmacologic differences between isolated, perfused arteries of the chorioa plenus and of the brain parenchyma.—«Inter. J. Neuropharmac.», 1966, v. 6, p. 155.
- (Rajevsky B.) Раевский Б. Дозы радиоактивных излучений и их действие на организм. Пер. с нем. М., Медгиз, 1959.
- Rand M., Reid G. Source of Serotonin in serum.—«Nature», 1951, v. 168, p. 385.
- Рекомендации национального комитета США по радиационной защите и измерениям. Доклад № 29, январь 1962. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1963.
- Robbers H. Die pharmakologische Wirkung des Cystamins, einer blutdrucksenkenden Substanz.—«Arch. exp. Path. Pharmac.», 1937, Bd 185, S. 461.
- Salvador R., Davison C., Smith P. Metabolism of cysteamine.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1957, v. 121, p. 258.
- Sanyal R. K., West G. B. Some effects of X-irradiation in the white rat.—«Int. Arch. Allergy», 1959, v. 14, p. 249—253.
- Schliep H., Michailov M. The influence of AET and cysteamine on blood pressure responses to repeated acetylcholine and adrenaline test injections in rats.—In: Progr. Biochem. Pharm. Basel—N. Y., 1965, v. 1, p. 249.
- Schneider J. A., Yokkman F. F. Action of serotomin G-(5-hydroxytryptamine) on vagal afferent impulses in the cat.—«Am. J. Physiol.», 1953, v. 174, p. 127—134.
- Schraufstatter E. Die Entwicklung eines Arzneimittels aus der Sicht des Chemikers.—«Munch. med. Wschr.», 1962, Bd. 104, S. 1597.
- Scott O. The modification of tissue response to injury.—«Ann. Rev. Med.», 1963, v. 14, p. 371.
- Sebrell W., Daft F. The effect of cystamine on the albino rat.—«J. Biol. Chem.», 1959, v. 128, p. 89.
- Shapiro R., Doherty D., Burnett W. Chemical protection against ionizing radiation. III. Mercaptoalkyl-guanidines and related isothiuronium compounds with protective activity.—«Rad. Res.», 1957, v. 7, p. 22.
- Shapiro B., Kollmann G., Schwartz E. The distribution and metabolism of orally administered 2-merkapto ethylguanidine and 2-guanidoethyl disulfide in protected mice.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1964, v. 114, art. 1, p. 597.
- Shapiro B., Schwartz E. The Metabolism of the radiation protective agent AET in Normal mice.—«Rad. Res.», 1961, v. 14, p. 501.
- Shapiro B., Schwartz E., Kollman G. The mechanism of action of AET. IV. The distribution and chemical form of 2-mercaptoethyl-

guanidine an  
«Rad. Res.»  
Shore P. A., Sil  
lysergic aci  
tem.—«Exp  
Smith E. R., H  
oxicity of  
v. 141, art.  
Swank R. Z., H  
tion.—«Arc  
Study on the M  
Serotonin.—  
W. Lohmar  
Sur quelques e  
chez le rat  
Aut.: J. Le  
Tedeschi D. H.  
cedure for  
dase; obser  
mine hydro  
The effects of  
nary, and  
Clin. Med.  
tillo, D. H.  
(Thompson J.  
рующих и  
Toxicological  
ronium br  
R. Benson  
Van den Berg  
lapin.—«A  
Van der Meer  
the radiat  
«Intern. J  
Varagic V., D  
activity o  
p. 206.  
Wellers G. R  
des sulfu  
tance de  
1954, v. 3



- guanidine and bis (2-guanidoethyl) disulfide in protected mice.—  
«Rad. Res.», 1963, v. 18, p. 17.
- Shore P. A., Silver S. L., Brodie B. B.* Interaction of Serotonin and lysergic acid diethylamide (LSD) in the central nervous system.—«Experientia», 1955, v. 11, p. 272.
- Smith E. R., Hadidian Z., Mason M.* The single and repeated-dose toxicity of dimethyl sulfonide.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1967, v. 141, art. 1, p. 96.
- Swank R. Z., Hissen W.* Influence of Serotonin on cerebral circulation.—«Arch. Neurol.», 1964, v. 10, p. 468.
- Study on the Molecular mechanism of the radioprotective effect of Serotonin.*—«Rad. Res.», 1966, 29, N 2, p. 155—165. Aut.: W. Lohmann, A. I. Moos, I. I. Sanderss, B. I. Porter.
- Sur quelques effets pharmacodynamiques généraux de la cystamine chez le rat.*—«Arch. Intern. Pharmacodyn.», 1964, 148, p. 487. Aut.: J. Lecomte, A. Cession-Fossion, J. Libon, Z. Bacq.
- Tedeschi D. H., Tedeschi R. E., Fellow E. I.* A pharmacological procedure for the evolution of in vivo inhibitors of monoamine oxidase; observation on the neuropharmacological effects of tryptamine hydrochloride.—«Fed. Proc.», 1959, v. 18, p. 450.
- The effects of serotonin (5-hydroxy-tryptamine) upon systemic, pulmonary, and coronary hemodynamics and metabolism.*—«J. Lab. Clin. Med.», 1957, v. 50, p. 930 Aut.: G. M. Maxwell, C. A. Castillo, D. H. White, Ch. W. Crumpton.
- (Thompson J. F.) Томсон Дж.* Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1964.
- Toxicological and radioprotection studies on S,  $\beta$ -aminoethylisothiuronium bromide (AET).*—«Rad. Res.», 1961, v. 15, p. 561. Aut.: R. Benson, S. Movhaelson, W. Downs e. a.
- Van den Berg L.* Cysteamine et débit coronarien du couer isole de lapin.—«Arch. Intern. Pharmacodyn.», 1954, v. 99, p. 346.
- Van der Meer C., van Bekkum D. W.* A study on the mechanism of the radiation protection by 5-hydroxytryptamine and tryptamine.—«Intern. J. Rad. Biol.», 1961, v. 3, p. 328.
- Varagic V., Debijadji R., Elcic S.* An analysis of adrenergic blocking activity of cysteamine.—«Arch. Int. Pharmacodyn.», 1962, v. 142, p. 206.
- Wellers G.* Recherches sur la sulfoconjapasion de l'indol. III. Role des sulfures, du soufre elementaire et de la cysteinamine. Importance de la tautomeric ceto-enolique.—«Bull. Soc. Clin. Biol.», 1954, v. 36, p. 1655.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Введение . . . . .	5
Глава I. Биологическое действие проникающей радиации . . . . .	10
Глава II. Фармако-химическая защита от ионизирующих излучений . . . . .	39
Глава III. Биологическая защита от радиационного поражения . . . . .	65
Глава IV. Комбинированная защита с помощью физических и химических методов . . . . .	71
Глава V. Фармакология радиозащитных средств . . . . .	77
Глава VI. Реактивность облученного организма к лекарственным веществам . . . . .	180
Глава VII. Терапия лучевой болезни . . . . .	214
Заключение . . . . .	217
Приложения . . . . .	218
Литература . . . . .	230

Саксонов Павел Петрович, Шашков Виктор Степанович,  
Сергеев Павел Васильевич

### РАДИАЦИОННАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Редактор А. А. Пыхтина  
Художественный редактор В. Григорьевская. Корректор Н. П. Фокина.  
Техн. редактор Н. А. Пошкробнева. Переплет художника В. Германа.

Сдано в набор 13 октября 1975 г. Подписано к печати 3 марта 1976 г.  
Формат бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. 8,0 печ. л. (условных 13,44 л.) 14,25 уч.-изд. л.  
Бум. тип. № 2. Тираж 5000 экз. Т03812 МН-79 Цена 1 р. 61 к.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8  
Заказ 9205. Типография изд-ва «Звезда», г. Пермь, ул. Дружбы, 34.

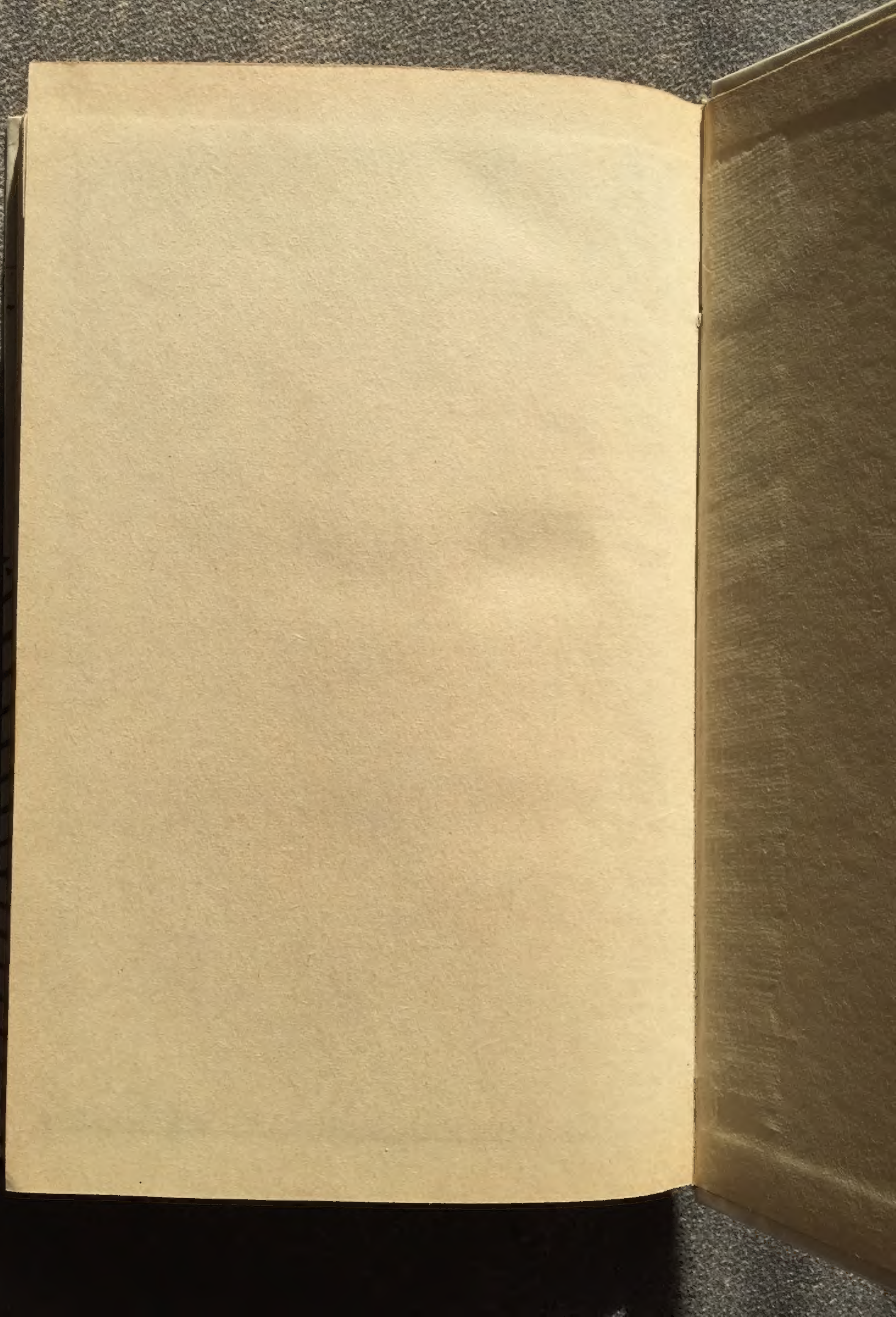


й радиации  
 ирующих из-  
 поражения  
 физических  
 лекарственных  
 18  
 2,5  
 2,7  
 218  
 22

анович,

Н. П. Фокина.  
 а В. Гермача.  
 3 марта 1976 г.  
 14,25 уч. изд. 2  
 1 р 61 к.  
 пер. 68  
 Дружбы. 31











**1 р. 61 к.**

**МЕДИЦИНА 1976**



РАКЛАМНАР ФАКТОТОР